FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° 968

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

VINCENS, Albert, Pierre

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 2 Juillet 1938, à Paris (14e).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE SIX CAS DE NÉPHROPATHIE TUBULO-INTERSTITIELLE CHRONIQUE EN APPARENCE PRIMITIVE DE L'ENFANT.

Président : Mr. R. LAPLANE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6e)

1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

VINCENS, Albert, Pierre

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 2 Juillet 1938, à Paris (14e).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE SIX CAS DE NÉPHROPATHIE TUBULO-INTERSTITIELLE CHRONIQUE EN APPARENCE PRIMITIVE DE L'ENFANT.

Président : Mr. R. LAPLANE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6e)

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS,

qui m'ont orienté vers la carrière médicale,
en témoignage de mon profond attachement.

A MA FEMME

A MES FILLES, Anne-Laure et Catherine.

A MA SOEUR, A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549001_0002

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

avec l'expression de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de notre attachement et de notre gratitude pour ses conseils bienveillants.

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Professeur Claude POLONOVSKI

qui a bien voulu nous conseiller au cours de ce travail,

En remerciement de l'enseignement qu'il nous a donné et en témoignage de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé G. LASFARGUES

qui nous a confié ce travail
et nous a guidé tout au long
de son élaboration,

Avec notre profonde reconnais-
sance pour les conseils qu'il
nous a prodigués.

A Monsieur le Docteur J.-L. FONTAINE

qui a fait l'étude anatomo-pathologique des observations rapportées dans cet ouvrage,

en remerciement de l'aide qu'il nous a apportée.

A NOS MAÎTRES PENDANT L'INTERNAT

Monsieur le Professeur P. CHASSAGNE
(in memoriam)

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Monsieur le Professeur R.A. TURPIN

Monsieur le Professeur agrégé R. MALLET

Monsieur le Professeur H.E. BRISSAUD

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude pour la bienveillance avec laquelle ils ont guidé notre formation de médecin.

A NOS MAÎTRES PENDANT L'EXTERNAT

Monsieur le Docteur G.Cl. SIMON

Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Monsieur le Professeur M. CONTE

Monsieur le Professeur agrégé R. TRICOT

Monsieur le Professeur M. PERRAULT

Monsieur le Docteur G. GRENINGER

Monsieur le Professeur G. BOUDIN

Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Madame le Docteur J. AUBRY

avec nos remerciements pour
leur enseignement.

A CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ
ET QUI NOUS ONT ÉCLAIRÉ DE LEUR EXPÉRIENCE
PENDANT NOS ANNÉES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé J. LAFOURCADE

Monsieur le Professeur agrégé M. RIBIERRE

Monsieur le Professeur agrégé B. CAILLE

Monsieur le Professeur agrégé M. GORIN

Monsieur le Professeur agrégé M. GENTILINI

Monsieur le Docteur M. ETIENNE

Monsieur le Docteur D. GRAVELEAU

Monsieur le Docteur M. RAYNAUD (in memoriam)

Monsieur le Docteur G.A.J. REPESSE

Mademoiselle le Docteur F. BONNENFANT

Monsieur le Docteur B. LABRUNE

Monsieur le Docteur J. MODAÏ

Monsieur le Docteur J.P. FREJAVILLE

Madame le Docteur L.C. GEORGES-JANET

Madame le Docteur C. BISMUTH

Monsieur le Docteur J. NAVARRO

A NOS CONFERENCIERS D'INTERNAT

Monsieur le Docteur J.L. CORBIN

Monsieur le Docteur B. SOBELMAN

A PROPOS DE SIX CAS DE NEPHROPATHIE

TUBULO-INTERSTITIELLE CHRONIQUE EN APPARENCE PRIMITIVE

DE L'ENFANT

****
****
****
****
****
*****
***
*

P L A N

- INTRODUCTION

- HISTORIQUE

- PREMIERE PARTIE : Observations personnelles.

- DEUXIEME PARTIE : La néphronophtise juvénile familiale.

- TROISIEME PARTIE : La maladie kystique médullaire.

- QUATRIEME PARTIE : Rapports entre la néphronophtise et la maladie kystique médullaire.

- CINQUIEME PARTIE : Les autres causes de néphrite tubulo-interstitielle.

- SIXIEME PARTIE : Etude globale des six observations personnelles.

  a)- Principaux éléments cliniques et paracliniques.

  b)- Etude synthétique.

- CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Dans le cadre des néphropathies chroniques évoluant vers une insuffisance rénale globale, chez l'enfant, les études anatomo-pathologiques ont permis d'isoler celles qui comportaient une atteinte tubulo-interstitielle chronique. Cette atteinte histologique particulière peut être due à des causes extrêmement variables ; métaboliques comme dans l'oxalose, la cystinose, l'hyperuricémie congénitale, toxiques, infectieuses comme dans les pyélonéphrites bactériennes associées ou non à une uropathie, congénitales comme les hypoplasies rénales bilatérales ou certaines néphrocalcinoses. Toutes ces formes secondaires représentent la majorité des cas de néphropathie tubulo-interstitielle chronique.

Lorsqu'aucune cause n'est décelable et lorsqu'il existe un certain nombre de caractères particuliers que nous préciserons, certaines de ces néphropathies correspondent au cadre de la néphronophtise juvénile familiale défini par FANCONI en 1951. Cette affection comporte, entre autres caractères, une détermination familiale qui l'a fait considérer comme une maladie récessive.

A côté du cadre précis défini par FANCONI, la description de l'affection s'est enrichie de cas sporadiques. Inclus sans réserve par certains (10) dans le groupe des néphronophtises, ils constituent pour d'autres une entité particulière qui pose de difficiles problèmes nosologiques (83).

Des difficultés du même ordre ont surgi lors-

que certains auteurs ont considéré comme des néphronophtises des observations concernant des adultes (66). Enfin, l'existence de kystes rénaux, dans de nombreux cas de néphronophtise, semble poser le problème des rapports qui existent entre cette affection et la maladie kystique médullaire.

Dans cette étude, après un bref rappel historique, nous résumerons, dans un premier chapitre, six observations de néphrite tubulo-interstitielle chronique en apparence primitive de l'enfant et nous envisagerons, à propos de chacune d'elles, les différents problèmes diagnostiques qui se sont présentés.

Dans un deuxième chapitre, nous décrirons les signes cliniques, biologiques, radiologiques et anatomo-pathologiques de la néphronophtise juvénile familiale, telle qu'elle a été décrite dans 69 observations que nous avons retrouvées dans une revue de la littérature que nous avons faite jusqu'en Décembre 1969.

Dans un troisième chapitre, nous décrirons les différentes caractéristiques de la maladie kystique médullaire, telles qu'elles ont été précisées dans 45 observations que nous avons retrouvées dans une revue de la littérature que nous avons faite jusqu'en Décembre 1969. Parmi ces observations, neuf sont aussi incluses dans le cadre de la néphronophtise, les auteurs ne faisant aucune distinction nosologique entre ces deux entités.

Dans un cinquième chapitre, nous rappellerons brièvement les autres causes de néphrite tubulo-interstitielle.

Dans un dernier chapitre, nous analyserons globalement les différents éléments retrouvés dans nos six observations personnelles de néphrite tubulo-interstitielle chronique en apparence primitive de l'enfant. Un certain nombre de caractères les rassemblent, tandis que d'autres les séparent. L'absence

d'étiologie décelable rend difficilement classables la majorité de ces observations. Certaines d'entre elles peuvent être rapprochées des néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques de l'enfant; les autres apparaissent assez différentes de cet ensemble anatomo-clinique et semblent devoir être classées dans un groupe appelé à être démembré au fur et à mesure des découvertes, notamment en ce qui concerne les affections métaboliques.

H I S T O R I Q U E

I/ - En 1951, FANCONI et coll., en Suisse, décrivaient, dans le cadre des insuffisances rénales chroniques de l'enfant, une nouvelle entité nettement définie par des critères cliniques, anatomiques et par son incidence familiale. Ils l'appelèrent "Néphronophtise juvénile familiale". Les observations initiales concernent 8 cas (7 garçons, 1 fille) dans deux familles, limités à une génération dans chaque famille. Les enfants atteints présentent toujours, entre 2 et 3 ans, une polydipsie, une polyurie, une hyperélectrolytémie. Cette néphropathie non hypertensive aboutit progressivement en quelques années à l'altération de toutes les fonctions rénales avec issue fatale. L'étude anatomique dans un cas de chacune des deux familles a objectivé une atrophie rénale (d'où le nom de "petit rein contracté idiopathique"), une dégénérescence hyaline des glomérules, une atrophie et parfois une hypertrophie des tubules, une sclérose diffuse associée à des infiltrats relativement discrets, sans altérations vasculaires. L'atrophie tubulaire, atteinte princeps, est la cause directe des infiltrats interstitiels.

Les auteurs suisses n'ont pu déterminer l'existence d'un facteur toxique ou infectieux d'après les données aussi bien cliniques qu'anatomiques. Aucune maladie métabolique connue n'a été retrouvée. Une étude génétique a permis de penser qu'il s'agissait d'une affection transmise sur le mode récessif autosomique.

En 1957, GRUTTNER et coll. (38) rapportent, en Allemagne, une observation identique où les deux frères sont atteints de l'affection. Leur diagnostic a été fait sur des bases cliniques et les données anatomo-pathologiques de cette observation ne seront publiées qu'en 1961. Si bien que les auteurs scandinaves HACZELL et coll. (43) sont, en fait, les seconds à publier, en 1958, 4 cas anatomo-cliniques dans deux familles suédoises. Entre temps, RASZECK et coll. (77), en 1957, publiaient, en Pologne, le premier cas non familial.

Dès lors, de nombreux autres cas ont été publiés en Europe : en Suède, par BROBERGER et coll. (1960), von SYDOW et coll. (1962), LJUNGQUIST et coll. (1967) ; en Italie, par SACERDOTTI-FAVINI (1959), BOLLETTI-FAVINI (1959), NORDIO (1964), BERTAGGIA (1966) ; en Belgique, par HOOFT (1959) ; en France, par ROYER (1964), CHRISTIAENS (1964), MOREAU (1966) ; en Allemagne, par GOEBEL (1969).

Aux Etats-Unis, l'affection a été reconnue plus tardivement. Les premiers cas publiés y sont ceux de SENIOR (1961). L'existence d'une dégénérescence tapéto-rétinienne associée à la néphropathie décrite par cet auteur constitue d'ailleurs une entité particulière. Si bien que MANGOS, en 1964, a pu, à propos de deux nouveaux cas, intituler son article: "La néphronophtise juvénile familiale. Une néphropathie inconnue aux Etats-Unis". D'autres cas américains seront par la suite publiés par MONGEAU (1967) et PEDREIRA (1968).

Après la publication de FANCONI, la description de la maladie s'est enrichie de formes un peu particulières, si bien que peu à peu la néphronophtise est sortie des limites étroites tracées initialement. Mais ceci pose de nombreux problèmes nosologiques. Ainsi, des cas non familiaux ont été considérés comme des formes sporadiques de l'affection par RASZECK (77) dans 1 cas, BROGERGER (10) dans 4 cas, BOLLETTI-FAVINI (8) dans 1 cas, BERTAGGIA (7)

dans 2 cas, MONGEAU (67) dans 1 cas. Du fait de l'absence du caractère héréditaire, ROYER et coll. (83) ont séparé du cadre précis des néphronophtises juvéniles familiales 4 cas qu'ils intitulent "Néphropathie tubulo-interstitielle chronique idiopathique non familiale".

En 1965, MEÏER et HESS (66) élargissent encore le cadre de l'affection en la décrivant chez des adultes, comme le feront plus tard MONGEAU (67), puis GOEBEL (36).

- Les premières constatations anatomiques furent faites sur des pièces autopsiques. En 1964, ROYER (83), puis la même année CHRISTIAENS (16), MANGOS (63) et NORDIO (72) publient les premières études anatomiques sur pièces biopsiques.

- IVEMARK et coll. (50), dès 1960, ont fait une étude anatomique très précise qui comporte des études micro-angiographiques et qui a servi depuis de référence à de nombreux auteurs. Ils sont aussi les premiers à avoir signalé l'existence de lésions kystiques dans la néphronophtise.

- La présence de kystes a amené LJUNGQUIST (61), puis surtout MONGEAU (67), PEDREIRA (73) et GOEBEL (36) à établir un certain parallélisme sinon une similitude entre la néphronophtise juvénile familiale et la maladie kystique médullaire. Pensant qu'il s'agit de la même entité, PEDREIRA, en 1968, propose le terme de "Néphropathie dégénérative familiale".

II/ - En 1944, aux Etats-Unis, THORN et KOEPF (103) décrivent, chez un homme de 20 ans, une insuffisance rénale qui évoluait depuis 4 ans sous le masque d'une insuffisance surrénale du fait d'un syndrome de perte de sel important. Les reins de cet homme, décédé à 20 ans dans un tableau d'insuffisance rénale globale avec urémie, anémie, aci-

dose, étaient diminués de volume et contenaient de nombreux kystes prédominant à la jonction cortico-médullaire.

En 1945, SMITH et GRAHAM (95) publient un cas semblable chez une fillette décédée à 8 ans. L'affection évoluait depuis plus d'un an sous le masque d'une anémie inexpliquée. L'autopsie a révélé l'existence dans les deux reins atrophiques de multiples petits kystes médullaires.

En 1962, STRAUSS (99), reprenant les 10 cas antérieurement publiés, fait une étude statistique de la maladie kystique médullaire dans 18 cas. Deux de ces cas concernent des enfants. Depuis lors, 14 cas ont été observés chez des enfants et 12 cas chez des adultes.

PREMIERE PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1 - VIC... Dominique :

Dominique a été hospitalisée dans le Service du Pr. LAPLANE du 20-4-1963 au 27-7-1963, à 3 ans 11/12 et du 5-9 au 11-9-1963 à 4 ans 3/12. La première hospitalisation est motivée par un retard psycho-moteur associé à un nanisme ; c'est à cette occasion que l'on découvre une insuffisance rénale globale dont l'aggravation a amené la deuxième hospitalisation.

I - ANTECEDENTS.

- C'est la deuxième enfant d'une famille de deux. Le premier est décédé 19 h. après la naissance à terme, dans un tableau de détresse respiratoire néo-natale (PN = 3 kg).

- Les parents sont français, non consanguins.

La mère est bien portante, âgée de 31 ans, mesure 170 cm.

Le père, âgé de 32 ans, 1 m.65, aurait fait récemment une première crise de colique néphrétique; sa tension artérielle est normale ; aucun bilan notamment radiologique n'a été pratiqué.

Dans la lignée maternelle, on ne relève aucun antécédent pathologique.

Dans la lignée paternelle, on note, par contre, l'existence de nombreux enfants décédés en bas âge de cause inconnue : 5 enfants dans la fratrie de l'aïeule, un garçon frère de la bisaïeule décédé à 14 ans et qui était nain.

Aucune notion précise de l'état rénal et cérébral de ces ascendants n'a pu être donnée.

- Dominique est née le 8-6-1959, au terme de 7 mois 1/2, présentation par le siège, PN = 2 kg.200, taille : 45 cm. Le premier cri ne s'est fait que quelques minutes après la naissance, mais il n'y avait pas de cyanose et aucune réanimation n'a été

pratiquée. Après un séjour de 8 jours en couveuse, son développement pondéro-statural a été satisfaisant jusqu'à 6 mois (P : 4 kg,650, T : 55 cm ½ à 3 mois ; P = 6 kg.820, T : 63 cm à 6 mois).

- Deux éléments apparaissent à l'âge de 6 mois: des troubles digestifs, un syndrome polyurodipsique.

Les troubles digestifs sont dominés par des vomissements, presque quotidiens, évoluant de l'âge de 6 mois à 3 ans 6/12. Un transit gastrique fait à 15 mois n'a pas objectivé d'anomalie gastro-oesophagienne ; les thérapeutiques antispasmodiques, épaississantes et posturales n'ont entraîné que des améliorations passagères. A 3 ans 3/12, un essai de 15 jours de traitement par le Niamide a dû être interrompu du fait de l'apparition de tremblements généralisés et de troubles de l'équilibre. Après l'arrêt de cette thérapeutique, les tremblements disparaissent progressivement. A ces vomissements, s'associe , à partir de l'âge de 15 mois, une anorexie tenace.

Le syndrome polyurodipsique est remarqué par les parents dès l'âge de 6 mois, d'abord peu important ; il devient évident à l'âge de 2 ans, les apports hydriques étant alors de 1.500 ml/j., alors qu'elle ne pèse que 8 kg.

- Le ralentissement de la courbe de croissance est le troisième élément dominant la symptomatologie. Alors que son développement pondéro-statural a été strictement normal jusqu'à l'âge de 6 mois, à 15 mois elle ne pèse que 7 kg (soit - 2 DS ½) ; à 3 ans, elle ne mesure que 80 cm (soit - 4 DS), pour un poids de 9 kg (normal pour la taille, - 3 DS par rapport à l'âge). Ce retard statural va encore s'accentuer au cours de la troisième année, puisque à 3 ans 11/12 la taille plafonne à 80 cm (- 5 DS), tandis que se précise l'hypotrophie pondérale, P = 8 kg 700 (- 2,5 DS pour la taille).

- A ce nanisme évident, s'associent des défor-

mations des membres notées à partir de l'âge de 3 ans. Une prophylaxie antirachitique semble avoir été normalement faite au cours des deux premières années. La découverte au cours de la troisième année de bourrelets épiphysaires au niveau des poignets fait entreprendre un nouveau traitement par le Stérogyl (VIII gouttes/j.) pendant 2 mois (192.000 U. de vitamine D). Cette déformation s'accentue pour aboutir à un aspect de subluxation bilatérale du carpe au moment de la première hospitalisation.

- Un retard psycho-moteur est noté pour la première fois à 3 ans, mais il est antérieur puisque Dominique ne s'est assise qu'à un an, n'a marché qu'à 2 ans ½ et qu'à trois ans elle ne dit pas encore un mot. A cette époque, électro-encéphalogramme, radio du crâne et fond d'oeil sont normaux.

Trois mois avant son hospitalisation, à 3 ans 7/12, la marche devient progressivement impossible.

Ainsi, de l'étude des antécédents, on retient:

- l'apparition de troubles digestifs avec vomissements à partir de 6 mois, s'associant à une anorexie à partir de 15 mois ;

- un syndrome polyurodipsique à partir de 6 mois ;

- un retard statural dont le début se situe entre 1 an et 3 ans, associé à une hypotrophie pondérale et des déformations des membres, notamment des poignets, à partir de 3 ans ;

- un retard psycho-moteur évoluant au moins depuis l'âge de 6 mois, un début plus précoce n'étant pas éliminé.

L'atteinte rénale ne sera découverte que lors de l'hospitalisation à l'âge de 3 ans 11/12. Les vaccinations obligatoires (VAV : 6 mois, DTcoq : 1 an, BCG : 2 ans, Polio : 2 ans) ont été pratiquées sans qu'on puisse savoir si une protéinurie avait été recherchée. On ne retrouve aucun antécédent d'infec-

1- Cliniquement : nanisme, polyurodipsie, hypertension artérielle.

= Le nanisme est évident, la taille étant de 80 cm (- 5 DS pour l'âge), associé à une hypotrophie pondérale, P = 8 kg 700 (- 5 DS pour l'âge et - 20% par rapport à la taille selon les abaques de Scholler).

Le visage est bien rempli, les joues un peu soufflées ; le pannicule adipeux paraît normal, mais il existe une fonte importante des masses musculaires.

Il n'y a pas de dysmorphie faciale évidente, mais on note cependant un léger rétrognatisme, un cou court. Les fontanelles sont fermées, les dents normales et bien calcifiées.

Ce nanisme est surtout caractérisé cliniquement par l'association à des déformations des membres. Les mains sont subluxées en avant, têtes radiales et cubitales réalisent au poignet un aspect en dos de fourchette. Le thorax est étroit, de longueur normale, déformé en entonnoir. Il existe une légère cyphose dorsale. Aux membres inférieurs, les cuisses en adduction ont tendance à se croiser, s'associant à un genu valgum et à un raccourcissement de 2 cm du membre inférieur droit.

L'étude radiologique du squelette révèle un retard de l'âge osseux et un aspect d'ostéodystrophie majeure. L'âge osseux est de 2 ans ± 6/12 (âge réel 3 ans 11/12).

L'ostéoporose est généralisée et importante, donnant aux os un aspect délavé, transparent, avec trame osseuse lâche ; les corticales amincies donnent aux os longs un aspect évidé ; le rapport cortico-diaphysaire n'est que de 0,36 à la partie moyenne des tibias ; leurs limites sont floues du fait de la résorption sous-périostée. Tous les os sont touchés, y compris le crâne qui a un aspect sablonneux.

Aux métaphyses, les lésions sont très importantes, de type ostéodystrophique, grossièrement symétriques, maximum au col fémoral, aux extrémités inférieures du radius et du cubitus et au col de l'hu-

mérus. A l'extrémité supérieure du fémur, il y a fermeture de l'angle cervico-diaphysaire (90°) ; le col a perdu sa structure et sa forme normales. L'hétérogénéité de la structure osseuse, avec de nombreuses zones arrondies décalcifiées, dont l'aspect est quelquefois vaguement micro-kystique, surtout à droite, réalise un aspect de sucre mouillé ou de bâton pourri. Les bords supérieurs et inférieurs ont perdu leur symétrie ; ils sont flous, irréguliers, comme grignotés, ce qui fait que la forme normale du col a disparu. Il est rétréci à sa partie moyenne. Quelques microcalcifications miliaires sont notées au-dessus du grand trochanter. La tête fémorale est en place, mais petite, déformée, ostéo-porotique, mal limitée du côté cervical. L'interligne articulaire est bien limité, sans pincement. Les extrémités inférieures des radius et cubitus sont subluxées en arrière, rétrécies, déformées en baguettes de tambour ; leurs limites floues sont irrégulières, grignotées. Là encore, la structure hétérogène de l'os donne un aspect de sucre mouillé semblable à celui du col fémoral.

Au niveau de l'extrémité supérieure du tibia, le noyau épiphysaire est plus clair que la métaphyse; les limites en sont nettes, soulignées au niveau de l'interligne articulaire par un liseré plus opaque. La métaphyse est déformée du fait de la forme du bec d'oiseau du plateau tibial interne ; les zones claires alternent avec des zones plus denses, mais la densité de l'os est dans l'ensemble plus importante que celle de la diaphyse, et les contours sont ici bien limitée. Il y a une séquelle de fracture à l'union métaphyse - diaphyse à droite.

L'extrémité supérieure du péroné a un aspect normal.

Au niveau de l'extrémité inférieure du fémur, on ne note qu'une ostéoporose avec une zone arrondie plus décalcifiée à la jonction diaphyso-métaphysaire.

Les extrémités inférieures du tibia et du péroné ont un aspect un peu mité, de même que le col de l'humérus.

Au coude, les lésions sont peu importantes; seule l'extrémité inférieure de l'humérus, du fait de l'ostéoporose non homogène, a un aspect un peu floconneux, mais ses limites sont nettes.

Enfin, à l'union 1/3 moyen - 1/3 inférieur des deux jambes, existent des calcifications mûriformes dans les parties molles, dont les dimensions sont celles du noyau épiphysaire inférieur du péroné; elles ne sont pas homogènes, mais formées de plusieurs microcalcifications juxtaposées, celles de gauche étant plus nettement séparées les unes des autres que celles de droite.

= Le syndrome polyurodipsique semble moins important que celui noté dans l'anamnèse, mais il est à interpréter en fonction de l'insuffisance rénale globale. La diurèse est de 700 à 1.000 ml/j.

= L'hypertension artérielle est nette, constante, variant entre 18-12 et 13,5-7 ; elle n'est pas influencée par le régime sans sel, ne s'accompagne pas d'insuffisance cardiaque, mais d'un coeur un peu gros à la radio avec HVG électrique. Le fond d'oeil est normal.

Le reste de l'examen clinique est négatif et en particulier il n'y a pas d'oedème, les fosses lombaires sont libres, les organes génitaux externes normaux ; il n'y a pas de globe vésical.

2- Biologiquement, existe une insuffisance rénale globale avec :

- Hyperazotémie à 3,80 g/l, hypoazoturie (urée urinaire à 9 g/l, 3 g/j.), mais créatininémie subnormale 32 mg/l, créatininurie diminuée à 200 mg/j.

- Acidose métabolique : pH sanguin à 7,28, RA = 19 mEq/l, alors que le pH urinaire reste entre 6,3 et 7, ce qui signe l'origine rénale de cette acidose. Kaliémie normale (4,5 mEq/l).

- Hypochloronatrémie avec Na^+ = 128 mEq/l,

Cl^- = 87 mEq/l, sans hémodilution (protides 73 g/l). Elle a été rapportée à un syndrome de perte de sel, puisque les excreta sont égaux aux ingesta, et qu'en régime hyposodé (8 mEq/j.) la natriurèse reste inchangée (22 mEq/24 h.), Cl^- 48 à 40 mEq/j., alors que la natrémie chute à 109 mEq/l et que le poids chute de 10 % environ avec signes cliniques de déshydratation. Ce syndrome de perte de sel s'accompagne d'une kaliémie et d'une kaliurie normales. La supplémentation en ClNa (1 g.50 à 2 g/j.) va coïncider avec une amélioration des signes d'insuffisance rénale (baisse de l'azotémie et disparition de l'acidose).

- L'examen des urines objective, à plusieurs reprises, l'absence d'infection urinaire et d'hématurie : culots normaux, comptes d'Addis normaux (Hématies/min. 410, leucocytes/minute = 0), l'absence de cylindrurie, de cristallurie, de méliturie, d'albuminurie (une seule fois, présence de traces d'albumine). L'amino-acidurie est faible, sans amino-acidurie pathologique à la chromatographie (4 amino-acides identifiés : ac. glutamique, sérine, glycine, alanine). L'azote aminé est de 10,33 mg/24 h., l'azote total 940 mg/24 h. Rapport $\frac{AA}{AT}$ = 1,1 % ($N \leqslant 2$ %).

- Les autres répercussions de l'insuffisance rénale sont :

L'anémie : G.R. 3.300.000/mm3, Hb = 68 %, Ht = 26 %, G.B. 6.800/mm3, plaquettes 200.000/mm3.

Les troubles du métabolisme phospho-calcique : hyperphosphorémie 60 mg/l avec hyperphosphaturie entre 26 et 79 mg/kg/24 h. ; calcémie subnormale entre 93 et 110 mg/l ($\frac{aRaI}{RR} \neq$ 0,6 à 0,7) ; calciurie subnormale (4, puis 1,8 mg/kg/24 h. après correction de l'acidose).

Phosphatases alcalines normales = 6 UP.

- L'exploration rénale a pu être complétée par des radios sans préparation avec coupes tomographiques qui objectivent la présence de deux ombres rénales diminuées de hauteur : 5 cm des deux

côtés (hauteur théorique pour la taille = 7,2 cm). Il n'y a pas de calcifications anormales.

- Une biopsie rénale chirurgicale a été pratiquée le 13-5-1963. Le rein est apparu un peu plus petit que la normale, sa surface lisse, un peu lobulée, sa consistance et sa couleur normales. Les uretères très fins avaient un péristaltisme normal. Le bassinet était normal. La biopsie a été faite au bistouri au pôle inférieur du rein. (V. Histologie au chapitre Ana.path.).

3- Evolution :

Sous l'influence de la supplémentation sodée, l'azotémie est descendue aux environs de 1 g/l, l'acidose s'est réparée (pH = 7,44 ; RA = 16 mEq/l ; Cl^- 89 mEq/l), de même que l'hyponatrémie (Na = 135 à 141 mEq/l), la natriurie restant aux environs de 22 mEq/24 h. (# 2,4 mEq/kg/24 h.).

Mais l'hypertension artérielle persiste (17/10 - 18/10), s'accompagnant en Juillet 1963 de petites tortuosités artérielles au fond d'oeil.

Dominique sort de l'hôpital le 22-7, à 4 ans 1/12, avec une supplémentation de 1,50 g de NaCl/j., pesant 8 kg.200.

III - BILAN DE LA 2ème HOSPITALISATION (5-9 au 11-9-1963), à 4 ans 3/12.

Ce nouveau séjour est motivé par une aggravation de l'état général avec amaigrissement de 400 g. Vingt-quatre heures après cette 2ème hospitalisation, des vomissements importants précipitent la déshydratation aiguë (P = 7 kg.200 le 11-9, soit une chute de plus de 10 % du poids). Cette déshydratation aiguë grave s'accompagne de troubles de la conscience, de pli cutané, oligurie 70 ml/j., d'un syndrome hémorragique avec hématémèse, puis meloena, chute de la TA à 12-8, hyperthermie à 39°5. Malgré un

traitement par transfusions et perfusions, Dominique décède au 3ème jour.

- Les résultats biologiques de cette période sont à interpréter en fonction de la déshydratation aiguë : azotémie 2,80 g, puis 3,60 g/l, urée urinaire 8 g/l, 2,96 g./24 h., hémoconcentration avec protidémie à 76 g/l, natrémie 148 mEq/l, mais hypochlorémie à 77, puis 84 mEq/l, acidose avec RA = 17 mEq/l, calcémie 87 mg/l, kaliémie 3,5 à 5 mEq/l, hyperlipémie 10,50 g/l, cholestérolémie 3,25 g/l, G.R. : 4.300.000/mm3, albuminurie 1,95 g/l, 0,1 g/24 h., persistance de la fuite sodée attestée par la persistance de la diurèse en pleine déshydratation aiguë et d'une natriurèse à 19 mEq/24 h., culot urinaire et compte d'Addis sont normaux.

IV - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1)- Histologie de la biopsie rénale chirurgicale (13-5-1963) - (Dr. J.L. FONTAINE)

Lésions de néphrite interstitielle chronique avec grosses altérations des tubes, sclérose interstitielle avec par place infiltrats mononucléés, sclérose glomérulaire à point de départ capsulaire. La plupart des glomérules sont à peu près normaux. Un certain nombre sont atteints de lésions de sclérose qui prend son point de départ dans la capsule et peut aller jusqu'au "pain à cacheter". Les lésions de néphrite tubulo-interstitielle dominent : infiltrats lymphocytaires diffus, sclérose interstitielle. Très grosses altérations des tubes collecteurs, plus ou moins dilatés, avec altération de l'endothélium et dépôts hyalins. Certains sont atteints de dilatations énormes pseudo-kystiques. Dans certaines lumières tubulaires existent des dépôts cristallins. L'existence d'oxalate ou de cystine a pu être éliminée par étude polarographique. Les artères ne sont pas altérées.

2)- Autopsie.

A/- Etude macroscopique.

= Reins : petits.

- Poids du rein gauche : 21 g. (Normale pour l'âge 56 g, normale pour la taille 46 g), soit 45 % de la normale/taille.

- Poids du rein droit : 24 g. (Normale pour l'âge 58 g, normale pour la taille 47 g), soit 51 % de la normale/taille.

- Ils sont de coloration normale, mais à la coupe de nombreuses petites cavités kystiques, de taille assez uniforme, peu profondes, parsèment tout le rein. Elles sont plus nombreuses dans le rein gauche. Les voies excrétrices sont normales.

= Parathyroïdes : Très augmentées de volume.

= Aucune anomalie macroscopique n'est décelable au niveau des autres organes (poumons, coeur, foie, rate, surrénales, thyroïde, estomac, grêle, pancréas, cerveau).

= Au niveau de la jambe droite, une incision est pratiquée à la face externe, là où les radiographies avaient décelé un dépôt opaque. Celui-ci est repéré et prélevé ; il s'agit d'un petit fragment assez friable et irrégulier de coloration jaunâtre, opaque aux RX. Un fragment de muscle péronier est également prélevé.

B/- Examen histo-pathologique (Dr. J.L. FONTAINE).

a- Reins : L'aspect du rein prélevé à l'autopsie est identique à celui du prélèvement biopsique.

- Les glomérules sont atteints par une sclérose à début périphérique qui gagne ensuite le centre du flocculus. Cette sclérose existe à des degrés divers, mais elle est dans l'ensemble très intense et les images en "pain à cacheter" sont nombreuses.

Les lésions tubulaires sont très importantes. Certains tubes sont atrophiés, les autres

sont dilatés avec aplatissement de leur épithélium de revêtement. La dilatation est surtout intense dans les tubes périphériques. Les tubes contiennent des dépôts hyalins et des précipitations calcaires. Ces précipitations, polarisant la lumière, de forme polyédrique, sont différentes des cristaux de cystine ou d'oxalate ; pourtant, les 2 tubes contiennent des cristaux qui pourraient ressembler à des dépôts d'oxalate. En fait, l'étude polarographique a permis d'affirmer l'absence de cristaux d'oxalate.

Le tissu interstitiel est infiltré de cellules mononucléées et très scléreux.

Les vaisseaux sont normaux.

Au total, (Dr. R. HABIB) il s'agit d'un aspect de néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique, avec dépôts cristallins et calcaires dans les tubes.

b- Uretères : pas de lésion histologique.

c- Parathyroïdes : hyperplasie des cellules principales de la glande. Le tissu graisseux est rare.

d- Tissu osseux (sternum) : Il y existe un aspect typique d'ostéose parathyroïdienne associant:

- une ostéolyse manifeste : les lames osseuses sont rares, de petite taille, pauvres en calcium, souvent déchiquetées ; il existe de nombreux ostéoclastes plus ou moins près de ces lames ; par contre, il existe très peu d'ostéoblastes.

- une myélofibrose intense : la moelle occupe la plus grande partie de la préparation ; elle est très scléreuse. En certains endroits, existent de nombreuses cellules adipeuses.

En plusieurs zones, il existe du tissu cartilagineux d'apparence normale.

On n'a pas vu de cristaux en lumière polarisée.

e- Le fragment musculaire examiné est normal.

f- Au niveau des autres organes, on note :

Poumons : alvéolite hémorragique et macrophagique peu importante et non diffuse.

Foie : foyers de nécrose hémorragique centro-lobulaire et congestion des sinusoïdes. Il s'agit de l'aspect de foie cardiaque aigu.

Rate : très congestive.

Surrénale : corticale normale, médullaire non vue sur les préparations examinés.

Pancréas : aspect normal.

V - CONCLUSION.

A/- De l'étude séméiologique.

Enfant de 4 ans, décédée dans un tableau d'insuffisance rénale grave, découverte 5 mois plus tôt.

a)- Le début de l'affection se situe vers l'âge de 6 mois, avec l'apparition d'un syndrome polyurodipsique d'abord modeste, puis important à partir de l'âge de 2 ans, d'un nanisme avec déformation des extrémités des membres, de troubles digestifs à type de vomissements et d'anorexie.

b)- L'insuffisance rénale :

* est découverte pour la première fois lors de l'hospitalisation à 4 ans.

* Elle est globale, avec :

- nanisme, ostéodystrophie majeure pseudo-hyperparathyroïdienne ;
- hypertension artérielle (dont on ne connaît pas la date d'apparition exacte) ;
- hyperazotémie, acidose métabolique ;
- hypochloronatrémie avec syndrome de perte de sel ;
- anémie sans signes d'hémolyse ;
- hyperphosphorémie avec hyperphosphaturie.

c)- Elle s'accompagne de petits reins d'après l'exploration radiologique. Cette donnée sera con-

firmée par l'étude macroscopique.

d)- L'aspect anatomique est celui d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique avec dépôts cristallins et calcaires dans les tubes. Il n'y a pas d'uropathie.

- L'étude nécropsique a permis de découvrir une hyperplasie des parathyroïdes et une ostéose parathyroïdienne typique au niveau du tissu osseux.

e)- Cet ensemble pathologique s'associe en outre à une encéphalopathie avec débilité modérée et hypotonie importante semblant évolutive.

f)- Quelques points ont retenu l'attention :

- L'importance du nanisme et de l'ostéodystrophie s'accompagnant d'un cortège biologique un peu particulier pour une insuffisance rénale globale : calcémie normale ou même augmentée (2 fois à 110 mg), calciurie non diminuée (1,8 à 4 mg/kg/24 h.).

- L'existence de calcifications métastatiques des parties molles et de calcifications rénales, sans que l'on puisse parler de néphrocalcinose véritable.

Cet ensemble a évoqué un hyperparathyroïdisme que l'étude anatomique a confirmé, puisque l'on a trouvé une hyperplasie des parathyroïdes et une ostéose parathyroïdienne.

g)- Le caractère familial reste hypothétique du fait du manque de précision des antécédents familiaux, mais reste possible (On retient notamment la notion d'un ascendant décédé à 14 ans avec un nanisme). Les parents n'ont pu être examinés et le seul membre de la fratrie est décédé après la naissance, à la suite d'une détresse respiratoire néonatale.

B/- De l'étude étiologique.

a)- L'existence de dépôts cristallins dans les lumières tubulaires a tout d'abord orienté les recherches dans le cadre des néphrocalcinoses, d'autant que

s'y associaient des perturbations du métabolisme phospho-calcique avec ostéodystrophie majeure.

1- La forme de certains cristaux a pu évoquer une oxalose. En fait, l'absence de lithiase, de cristaux dans la moelle osseuse ou dans les autres organes, et surtout l'étude polarographique de ces cristaux ont permis d'écarter ce diagnostic.

Cette étude polarographique a permis aussi d'éliminer une cystinose qui aurait pu être évoquée devant cette insuffisance rénale grave avec nanisme, encore qu'il n'y ait jamais eu de syndrome de Toni-Debré-Fanconi et que la recherche de cristaux dans la conjonctive et la cornée ait été négative.

2- Le caractère relativement modeste de l'acidose, l'hypochlorémie, l'absence de lésions oculaires ont permis d'écarter rapidement les néphrocalcinoses rencontrées dans les acidoses tubulaires d'Albright et le syndrome de Lowe.

3- Par contre, l'existence à deux reprises d'une calcémie à la limite supérieure de la normale (110 mg), alors qu'existait une insuffisance rénale globale, a retenu l'attention.

Du fait de son caractère limite et éphémère, puisque ces calcémies à 110 mg ont été notées à l'intervalle de 48 h. dans la période initiale de l'hospitalisation, alors qu'existait une déshydratation aiguë avec hémoconcentration, il est difficile de parler d'hypercalcémie. Toutefois, celle-ci est authentifiée par les modifications électrocardiographiques ($\frac{aRaT}{RR}$ = 0,6 à 0,7), tout au moins pour la période envisagée.

Parmi les causes d'hypercalcémie, certaines ont pu être rapidement écartées : l'hypervitaminose D, car il n'y a pas de commémoratif ; une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann du fait de l'âge et des signes associés ; une hypercalcémie idiopathique du fait du type des lésions osseuses radiologiques sans densification, de l'absence de faciès caractéristique;

une dysostose métaphysaire du fait de l'atteinte généralisée du squelette, notamment des épiphyses ; enfin, aucun élément n'a permis d'évoquer une leucose, un sympathome ou une ostéose d'immobilisation.

L'importance des lésions osseuses prédominant aux métaphyses et ayant entraîné des déformations pseudo-rachitiques des extrémités, l'hypotonie, le caractère modeste de l'hypercalcémie, et surtout le taux relativement bas des phosphatases alcalines (6 U.B.) ont évoqué une hypophosphatasie, où ce type d'atteinte rénale avec défaut de concentration, hypertension artérielle, hyperazotémie, néphrocalcinose avec atteinte tubulo-interstitielle est souvent rencontré (52 - 79).

Les arguments qui s'opposent à cette hypothèse sont les suivants:

. Les modifications radiologiques du squelette sont beaucoup plus importantes dans l'hypophosphatasie, tout au moins dans sa forme précoce (52-79) où il y a un défaut majeur de calcification près de toutes les zones cartilagineuses ; dans les formes tardives du groupe II de Fraser, les signes radiologiques sont aussi différents (déformation des trabéculations osseuses métaphysaires prenant un aspect grossier).

. L'absence de phosphoryléthanolamine dans les urines, alors que ce corps a toujours été retrouvé dans l'hypophosphatasie, tout au moins dans les cas où on l'a recherché.

. Le caractère normal du taux de phosphatase alcaline (6 U.B.), alors qu'il est toujours inférieur à 3 U.B. dans les cas d'hypophosphatasie.

. L'aspect anatomique des lésions osseuses est enfin complètement différent, puisque, dans l'hypophosphatasie, les modifications de la structure cartilagineuse sont importantes et qu'il n'y a pas de signe d'ostéolyse, les ostéoblastes et les ostéoclastes y sont normaux ou quelquefois un peu diminués (52-79).

L'hyperparathyroïdie, dans cette observation, est un fait rendu incontestable par l'existence d'une hyperplasie parathyroïdienne anatomique et de lésions d'ostéose parathyroïdienne, aussi bien radiologiques qu'histologiques. La présence de calcifications métastatiques sous-cutanées et de cristaux dans les tubes vient encore la confirmer. Est-elle primitive ou secondaire à l'insuffisance rénale ?

Dans le cadre des hyperparathyroïdies primitives de l'enfant, on distingue les hyperplasies qui donnent des signes précoces quelquefois néonataux, le cas le plus tardif étant à 30 mois (81), et les adénomes dont les signes sont plus tardifs (le cas le plus précoce ayant débuté à 2 ans a été diagnostiqué à 3 ans (21)).

Dans les deux cas, la symptomatologie rénale est au second plan chez l'enfant, alors que chez l'adulte l'insuffisance rénale est assez fréquente (18 % selon la statistique de LIEVRE (60)). Il n'existe aucun cas d'insuffisance rénale grave rapportée chez l'enfant, parmi les 10 cas d'hyperplasie colligés par J.P. FARRIAUX (31), et les 48 cas d'adénomes parathyroïdiens colligés par P. CANLORBE (13), ceci même dans les cas avec néphrocalcinose ou lithiase.

Les signes biologiques enfin sont assez évocateurs.

Dans les hyperplasies, l'hypercalcémie à plus de 125 mg/l est constante (31), mais il faut savoir qu'elle peut momentanément et spontanément disparaître (19-31), tout comme dans les adénomes où la calcémie est supérieure à 120 mg/l, dans 44 cas sur les 48 observations colligées par P. CANLORBE (13).

Dans cette observation, l'examen anatomique a objectivé une hyperplasie des parathyroïdes, sans adénome ; c'est donc cette entité qu'il convient surtout de discuter.

En fait, l'allure évolutive des hyperparathyroïdies primitives est très différente de ce qui a été observé ici : le début en est très précoce et, en l'absence de traitement, l'issue en est rapidement

fatale à la suite des troubles respiratoires, de la déglutition et des surinfections; la symptomatologie rénale y est différente et l'hypercalcémie plus nette, compte tenu de possibles rémissions passagères.

L'hyperparathyroïdie observée dans notre cas est donc secondaire à l'insuffisance rénale, ce qui peut expliquer l'absence d'hypocalcémie et d'hyperphosphorémie importante en pleine insuffisance rénale, l'ostéodystrophie majeure.

Ces faits ont été largement confirmés depuis que BERGSTRAND, en 1921, a mis en évidence, dans 200 cas d'autopsie, 10 sujets atteints d'hyperplasie parathyroïdienne dont 9 avaient un mal de Bright. Dans tous ces cas, comme dans notre observation, l'hyperplasie porte sur les cellules principales qui sont de taille normale, mais de nombre augmenté avec diminution de la graisse dans la glande.

4- L'existence de dépôts calciques et de lésions de néphrite tubulo-interstitielle doit encore faire rechercher la possibilité d'une pyélonéphrite bactérienne qui reste une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale de l'enfant. L'absence de toute infection urinaire, comme le caractère négatif des urocultures et l'absence de leucocyturie ont permis ici d'écarter cette hypothèse. L'examen anatomique a aussi éliminé formellement une uropathie obstructive ou malformative.

b)- Parmi les autres causes de néphrite tubulo-interstitielle chronique, on a éliminé :

- les causes toxiques sur le manque de commémoratif et de notion de néphrite aiguë ;

- les hypoplasies rénales et les reins polykystiques sur l'aspect anatomique.

c)- La néphronophtise est donc une possibilité, du fait :

- de l'éventuel caractère familial ;

- du début retardé avec un intervalle libre de 6 mois entre la naissance et les premiers signes pathologiques ;

- de l'existence d'un syndrome polyurodipsique, plusieurs années avant la survenue de l'insuffisance rénale globale ;

- de la survenue secondaire de cette insuffisance rénale grave dont l'issue a été fatale à 4 ans ;

- de l'aspect histologique, encore que les dépôts calciques soient rarement signalés dans le cadre de cette affection (61).

D'autres éléments sont encore un peu particuliers pour une néphronophtise, mais y ont déjà été décrits ; ce sont :

- l'importance du nanisme et de l'ostéodystrophie ;

- l'hypertension artérielle, qui est d'habitude plus immédiatement terminale, d'autant que, dans notre cas, sa date d'apparition n'est pas connue ;

- l'association à une débilité.

Malgré ces restrictions, le diagnostic de néphronophtise est donc compatible avec la symptomatologie observée dans ce cas.

L'existence de macro et de microkystes peut faire discuter aussi la maladie kystique médullaire. Mais la répartition homogène des kystes dans la corticale et la médullaire, la précocité du début y sont inhabituelles.

o

o o

OBSERVATION N° 2 - REG... Philippe.

Philippe est adressé dans le Service du Professeur LAPLANE à 1 an 10/12 pour albuminurie, découverte lors d'un examen systématique. Il a été suivi dans le Service de 1963 à 1969 (de 1 an 10/12 à 7 ans 2/12) et y a été ainsi hospitalisé à quatre reprises (X-1963, IV-1967, IX-1967, II-1969).

I - ANTECEDENTS.

- Philippe est enfant unique ; sa mère (née en 1938) et son père (né en 1938) sont bien portants et indemnes de toute affection rénale connue. Ils ne sont pas consanguins. Aucune notion de néphropathie n'est retrouvée chez les ascendants.

- Il est né le 20-XII-1961, au terme d'une grossesse normale. L'accouchement a été normal, à terme. PN = 3,180 kg.

- Son développement pondéro-statural et psychomoteur a toujours été normal. Aucun incident pathologique particulier n'a été retrouvé jusqu'à sa première hospitalisation. Il a reçu la vaccination antivariolique en 1962 et le DT polio en 1964 (rappel en 1967).

- Aucune recherche de protéinurie n'a été effectuée jusqu'à 1 an 10/12, âge auquel on découvre de façon fortuite une albuminurie, lors d'un examen systématique avant la vaccination DT polio. Aucun antécédent n'évoque une néphropathie. Il n'y a jamais eu notamment d'infection urinaire ou même une symptomatologie pouvant l'évoquer.

II - BILAN à L'AGE de 1 AN 10/12
(23-X au 28-X-1963)

1)- Cliniquement.

C'est un garçon en bon état général, au développement pondéro-statural normal : P = 12 kg 200, T = 82 cm. Il n'y a pas de syndrome polyuro-polydipsique (diurèse # 350 ml/j.). La TA = 11 (au flush). Il existe un souffle systolique discret endapexien, d'allure fonctionnelle, et un angiome tubéreux au niveau de la fesse droite.

Le reste de l'examen est normal, notamment le palper abdominal et des fosses lombaires, le toucher rectal, l'examen des organes génitaux externes.

2)- Biologiquement.

- L'albuminurie est permanente durant l'hospitalisation (1 g/l, 0 g.25/24 h.).

- Les autres investigations biologiques sont normales : azotémie 0,15 g/l; protidémie 60 g/l, lipidémie 8 g/l; urée urinaire 23 g/l - 5 g/24 h., culots urinaires normaux, urocultures négatives, absence de cylindrurie et de méliturie, présence de cristaux d'urates dans les urines, hématies/minute 580-1680, leucocytes/minute = 0.

Epreuve de Van Slyke : 134 ml/min/1,73 m2, soit 100 %.

3)- Radiologiquement.

- Sur les radios sans préparation de l'abdomen, centrées sur la région rénale, aucune calcification n'est visible.

- Sur les urographies intra-veineuses, la sécrétion est normalement précoce (5 minutes de chaque côté). La hauteur des 2 reins est augmentée (9 cm X 5 cm à droite et à gauche, pour une hauteur théorique de 7,3 cm selon les abaques d'Hodson, soit + 1,4 DS). La hauteur des calices est de 5,5 cm des

deux côtés. Les tiges calicielles sont nettement déformées, car allongées et d'aspect rigide, mais non désorientées. Bassinets, uretères et vessie sont normaux. Il n'y a pas de résidu post-mictionnel.

Au terme de ces premières investigations, incomplètes du fait du retrait prématuré de l'enfant à la demande des parents, on retient l'existence d'une albuminurie permanente, modeste, ne s'accompagnant d'aucun signe d'insuffisance rénale, mais associée à des anomalies morphologiques rénales : hypertrophie des deux reins, aspect allongé et rigide des tiges calicielles.

III - DE 1 AN 10/12 à 5 ANS 4/12.

Une surveillance en ambulatoire permet de constater que l'albuminurie n'est pas permanente. Les contrôles entre 1 an 10/12 et 3 ans révèlent la présence constante d'une protéinurie (≠ 1 g/l - 0,25 g/24 h.), augmentant lors de l'orthostatisme à 3 g/l, mais persistante après un repos prolongé (0,30 g/l). Par contre, entre 3 et 5 ans, cette albuminurie devient intermittente, sa recherche étant négative à plusieurs examens et retrouvée à d'autres, soit à l'état de traces, soit de l'ordre de 0,20 à 1 g/l.

Une incontinence urinaire nocturne est constatée jusqu'à 4 ans 11/12.

IV - HOSPITALISATION A 5 ANS 4/12.
(du 25-IV au 6-V-1967).

1)- Cliniquement.

- Le développement pondéro-statural est normal : T = 108 cm; P = 16 kg.700. L'âge osseux et l'aspect radiologique du squelette sont normaux.

- T.A. = 10-5. Le fond d'oeil est normal, de

même que le coeur, tant sur le plan clinique, qu'électrique et radiologique.

- Il existe une discrète polyruie. Diurèse : 500 à 1.000 ml/24 h.

2)- Biologiquement.

Deux éléments retiennent l'attention :

a)- La persistance de l'albuminurie qui est permanente : 0,5 à 0,9 g/l - 0,13 à 0,4 g/24 h. Après un repos prolongé, elle est de 0,13 à 0,45 g/l, augmentant en orthostatisme à 0,4 - 0,80 g/l et à 0,50 g/l en hyperlordose.

b)- La découverte d'un défaut de concentration.

En hydropénie, la densité maximum des urines est de 1.020. L'épreuve de dilution est normale (densité = 1.002). Densité des urines au réveil = 1.010.

Les autres données de la biologie sont normales.

- Dans le sang : azotémie 0,21 g/l, uricémie 50 mg/l, créatininémie 4 mg/l, Na 139 mEq/l, K 4 mEq/l, Cl 103 mEq/l, RA 21 mEq/l, pH 7,37-7,34, calcémie 98 mg/l, phosphorémie 42 mg/l, phosphatases alcalines 12 U.B., protidémie 62-69 g/l, G.R. : 4.640.000/mm3, Hb 86 %, VG 0,96, G.B. 8.000/mm3, neutro. 41 %, éosino. 3 %, lymphocytes 33 + 19 %, monocytes 4 %.

- Dans les urines : urée urinaire 9 à 15 g/l - 6,8 à 11 g/24 h. ; créatininurie 175 mg/24 h. ; chromatographie des acides aminés normale (présence de sérine, glycocolle, ornithine, lysine), culots urinaires normaux, urocultures négatives, hématies/minute : 280 à 550, leucocytes/minute 0, bactiurie 10.000 à 30.000 germes/ml (staphylocoqué blanc) ; absence de méliturie, de cristallurie ; calciurie : 1,4 mg/kg/j. ; phosphaturie : 15 mg/kg/j. ; Cl 60 mEq/24 h. - 3,5 mEq/kg/24 h. ; Na 86 mEq/24 h. - 5 mEq/

kg/24 h. ; K 46 mEq/24 h. - 2,7 mEq/kg/24 h.
Après 48 heures de régime désodé (apport Na = 5,2 mEq/j.), la natriurèse chute à 2,6 mEq/j., ce qui élimine en principe un syndrome de perte de sel, bien que l'épreuve ait été écourtée.
Clearance de la créatinine = 92 ml/min./1,73 m2.

3)- Radiologiquement.

Il n'y a pas de calcifications sur les clichés sans préparation de la région rénale. Les urographies intra-veineuses objectivent les mêmes anomalies que précédemment. Les reins sont augmentés de volume (10,5 cm x 5 cm des deux côtés). La hauteur des reins dépasse toujours de 1,4 DS la hauteur théorique normale des abaques d'Hodson (8,8 cm). La hauteur des calices est de 6,5 cm des deux côtés. Il y a toujours un allongement du système pyélo-caliciel avec étirement des calices sans déformation, de façon bilatérale et symétrique. Les calices ne sont pas désorientés et les contours rénaux sont réguliers. Par ailleurs, la sécrétion est précoce et bonne ; il n'y a pas de dilatation des cavités excrétrices. La vessie a un aspect normal ; il n'existe pas de résidu post-mictionnel.

Au total, on retrouve les mêmes anomalies qu'à l'âge de 2 ans 10/12.

- La cystoscopie, la cystographie et l'urétrographie sont normales. Aucun reflux n'a été constaté.

- Une ponction biopsie rénale est pratiquée le 29-IV-1967.

Lors de l'intervention, l'aspect du rein droit est apparu subnormal et les voies excrétrices hautes droites, normales, non dilatées.

En conclusion : A l'âge de 5 ans 4/12, on retrouve toujours une albuminurie, des anomalies morphologiques identiques à l'UIV ; on met en évidence un défaut de la concentration des urines. Ce

trouble peut être antérieur à sa découverte, puisque aucune recherche dans ce sens n'avait pu être faite auparavant. Aucune autre anomalie tubulaire n'a été mise en évidence et les fonctions glomérulaires sont normales. Les investigations urologiques ont permis d'éliminer une uropathie; une étude histologique a pu être pratiquée (Cf. Anatomie pathologique).

V - EVOLUTION.

A/- Un nouveau bilan, pratiqué en Février 1968, à 6 ans 2/12, est identique au précédent, y compris l'UIV. La seule modification est une aggravation du trouble de la concentration ; jusqu'à l'épreuve de Volhard, la densité urinaire maximum est de 1.012, l'osmolarité maximum : 640 mosM/l.

B/- Aucun fait nouveau n'est notable jusqu'en Février 1969, à 7 ans 2/12. Une nouvelle hospitalisation permet alors les constatations suivantes :

1)- Cliniquement.

- Le développement pondéro-statural est normal. T = 117 cm. P = 20 kg.200.

- Discret syndrome polyuro-dipsique, puisque la diurèse est de 1.300 à 1.750 ml/24 h., la supplémentation hydrique sous forme de boisson de 1.000 ml/24 h.

- T.A. = 11,5/9 à 14/10.

2)- Biologiquement.

a)- Les deux anomalies fondamentales restent l'albuminurie et le défaut de concentration.

- L'albuminurie est de 0,25 à 0,80 g/l, soit 0,32 à 0,80 g/24 h. Elle est permanente. En position allongée, elle est de 0,45 g/l, en position debout 0,60 g/l, en hyperlordose 1,20 g/l. Elle ne s'accompagne pas de syndrome néphrotique (protidémie 70 g/l, cholestérolémie 2,15 g/l, lipidémie 4,33 g/l).

- Lors de l'épreuve de Volhard, la densité maximum en concentration est de 1.013 et l'osmolarité maximum de 624 mosM/l. La dilution est normale, densité minimum : 1.001, osmolarité minimum : 69 mosM/l.

- Une autre anomalie est découverte sous forme d'une hypokaliémie ; K : 2,6 mEq/l ; mais ceci n'a été retrouvé qu'à un examen, et l'ECG est normal. Toutefois, 2 g/j. de ClK ont été prescrits. 8 jours après ce traitement, K = 3,5 mEq/l. Avant l'administration de ClK, la kaliurie est de 31 mEq/j., soit 1,5 mEq/kg/j. ; après administration de 2 g de ClK, c'est-à-dire 50 mEq/j., la kaliurie augmente à 74,7 mEq/j., soit 3,7 mEq/kg/j.

L'observation, à ce sujet, a été trop courte et trop parcellaire pour que l'on puisse tirer une conclusion ; mais un doute persiste quant à l'existence possible d'une fuite potassique d'origine rénale, puisque aucune anomalie associée n'a été constatée, digestive ou autre.

b)- Le reste du bilan biologique est normal.

- Dans le sang : azotémie 0,20 g/l ; uricémie 48 mg/l ; créatininémie 6 mg/l ; Na 130 à 135 mEq/l ; Cl 102 à 89 mEq/l ; RA 22,5 mEq/l à 24 mEq/l ; pH : 7,45 ; calcémie 92 mg/l ; phosphorémie 37 mg/l ; phosphatases alcalines 12,5 U.B. ; VS = 15-38 ; G.R. 4.480.000/mm3 ; Hb 13 g % ; G.B. 10.200/mm3, neutro. 42 %, éosino. 5 %, lympho. 48 % + 3 %, mono. 2 %, plaquettes 432.000/mm3.

- Dans les urines : pH = 7 ; concentration uréique 9 à 10 g/l - 11,2 à 15,5 g/j. ; créatininurie 250 mg/j.

Absence de méliturie, de cylindrurie, de cristallurie.

Culots urinaires normaux ; urocultures négatives.

Hématies/minute 5.540 ; leucocytes/minute = 0

Calciurie 0,5 à 0,15 mg/kg/24 h.

Phosphaturie 14 à 15 mg/kg/24h.
Natriurie # 140 mEq/j. # 7 mEq/kg/j.
Chlorurie # 191 mEq/j. # 9,5 mEq/kg/j.

- Les épreuves fonctionnelles sont dans les limites de la normale, excepté l'épreuve de Volhard.

Le Van Slyke à 87 ml/min./1,73 m2 et la clearance de la créatinine endogène à 77 ml/min./1,73 m2 témoignent de l'intégrité fonctionnelle glomérulaire.

Sur le plan fonctionnel tubulaire, une épreuve d'excrétion de la phénol-sulfone-phtaléine et une épreuve d'acidification au chlorhydrate d'arginine ont été normales.

- Excrétion de la PSP : 40 % à 15 minutes, 40 % à 75 minutes, soit au total 80 %.

- Lors de l'épreuve d'acidification, aucune modification plasmatique anormale ne fut constatée.

- Dans les urines, chute du pH de 7,7 à 4,41; augmentation de l'acidité titrable de 1,28 à 16,5 µ eq m2/min., de l'ammoniurie de 0,11 à 21 µ eq/m2/min. et de AT + NH_4 de 0,11 à 37,5 µ eq/m2/min.

Parallèlement, augmentation de Cl, Na et K dans les urines :

Cl	µ eq m2/min.		passe de	15,1 à	1.200
Na	"	"	"	11,1 à	325
K	"	"	"	9,4 à	146

Au total, on a constaté un syndrome tubulaire à minima, limité à un trouble de la concentration avec un syndrome polyuro-polydipsique modeste et à une albuminurie minime mais permanente, sans syndrome néphrotique.

L'hypokaliémie notée une fois a en partie régressé sous apport de ClK. Elle ne s'accompagne ni de fuite potassique urinaire, ni d'alcalose. L'existence de cette hypokaliémie reste actuellement conjecturale.

Les autres fonctions tubulaires sont normales:

absence de diabète sodé, calcique, phosphate, de méliturie, acidification et excrétion de la PSP normales.

Il n'y a pas d'anomalie glomérulaire : absence d'hyperazotémie, d'hématurie ; Van Slyke et clearance de la créatinine endogène dans les limites de la normale.

Aucune infection urinaire n'a été constatée.

VI - ANATOMO-PATHOLOGIE.

Ponction-biopsie du rein droit le 28-IV-1967.

(Dr. J.L. FONTAINE)

Les préparations examinées intéressent une quarantaine de glomérules. Ils ont une structure histologique normale en dehors des zones où le tissu interstitiel est altéré.

En effet, les lésions les plus importantes concernent le tissu interstitiel et les tubes. Il existe de nombreux foyers de sclérose interstitielle, arrondis ou en bande, intéressant corticale et médullaire. On y remarque des cellules rondes : un petit nombre seulement correspond à des cellules inflammatoires (la plupart correspondent à des cellules des tubes atrophiques). Les tubes enserrés dans ces zones fibreuses sont atrophiques, leur lumière est rétrécie ou virtuelle. Sur le PAS, leur vitrée apparaît irrégulièrement épaissie. En dehors de ces foyers scléreux, quelques tubes (distaux ou proximaux) ont une lumière dilatée et un épithélium aplati.

Les artérioles paraissent assez nombreuses dans ces zones scléreuses. Leur paroi est un peu épaissie. Il existe également, dans ces mêmes segments fibreux, une atteinte glomérulaire, sous forme de sclérose à point de départ périphérique.

L'appareil juxta-glomérulaire n'est pas hypertrophié. Il n'a pas été constaté de cristaux en lumière polarisée.

Au total : Lésions de néphrite tubulo-intersti-

tielle chronique, avec atteinte glomérulaire secondaire.

VII - CONCLUSION.

1)- De l'étude séméiologique.

Garçon suivi de l'âge de 21 mois à 7 ans, pour une néphropathie chronique caractérisée anatomiquement par des lésions de néphrite tubulo-interstitielle.

- La découverte de la néphropathie a été faite devant l'existence d'une protéinurie dépistée lors d'un examen systématique avant vaccination à 21 mois.

- Le début réel de l'affection ne peut être fixé puisque aucune recherche dans ce sens n'avait été faite auparavant et qu'aucun élément clinique dans les antécédents ne permet une orientation.

- La symptomatologie a initialement été réduite à cette albuminurie d'abord intermittente, puis permanente, peu importante (inférieure à 1 g/ 24 h.).

A l'âge de 5 ans, on découvre un défaut de concentration fruste qui s'accentue à 7 ans, s'accompagnant alors d'un syndrome polyuro-polydipsique. La date d'apparition de ce trouble est peut-être antérieure, puisqu'il n'avait pas été recherché avant. Il ne s'accompagne pas de trouble de la dilution.

Une hypokaliémie sans fuite potassique urinaire évidente a été constatée une fois à 7 ans. Elle mérite confirmation.

Il n'existe aucune autre anomalie tubulaire et les fonctions glomérulaires ont toujours été normales.

Par contre, les images urographiques objectivent des aspects pathologiques dès l'âge de 21 mois et persistent sur les derniers clichés à 6 ans : gros

reins bilatéraux et symétriques (hauteur rénale = + 1,4 DS) aux contours réguliers, tiges calicielles rigides et étirées. L'image réalisée n'est pas celle de reins polykystiques ; elle coïncide avec ce que l'on observe dans les pyélonéphrites.

Sur le plan anatomique, il s'agit d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique avec atteinte glomérulaire secondaire.

Cette néphropathie n'est pas familiale, mais l'absence de fratrie rend ce caractère conjectural.

2)- De l'étude étiologique.

a)- La symptomatologie tubulaire et l'aspect histologique ont fait éliminer la possibilité d'une néphropathie glomérulaire acquise ou congénitale.

b)- Dans le cadre des néphrites tubulo-interstitielles, seules les causes de néphropathie chronique sont discutables.

- Ainsi, l'absence d'épisode aigu initial et de commémoratif rend peu probable une étiologie toxique ou une cause vasculaire, encore éliminée par l'aspect histologique.

- L'absence de caractère familial s'inscrit d'emblée contre une néphropathie d'origine métabolique. Ainsi, oxalose et cystinose ont été éliminées, d'autant que le type de la néphropathie (absence de néphrocalcinose, de syndrome tubulaire proximal) n'est pas celui rencontré habituellement dans ces affections et que l'on n'a pas retrouvé de cristaux sur les coupes histologiques.

L'absence d'hyperuricémie à plusieurs examens élimine un trouble du métabolisme des purines isolé (57) ou associé à une encéphalopathie (76), qui ne fait pas partie du tableau observé ici.

L'absence de signes neurologiques et hépatiques, le type de la néphropathie sont contre le

diagnostic de maladie de Wilson. De même, il n'existe aucun argument pour une tyroxinose ou une glycogénose.

Du fait de l'absence des signes biologiques fondamentaux qui habituellement les caractérisent, on a éliminé les néphropathies secondaires aux hypercalcémies, les hypercalcémies idiopathiques, les pseudo-hypominéralocorticismes, l'acidose tubulaire chronique idiopathique, le syndrome d'Alport.

- La découverte d'une hypokaliémie à 7 ans, liée au trouble de concentration, peut faire discuter une hypokaliémie chronique idiopathique, d'autant que l'histologie peut être apparemment compatible avec ce diagnostic. Mais l'hypokaliémie n'a été retrouvée qu'une fois et elle est de survenue tardive, alors que dans cette affection les troubles débutent dans la première enfance. Ici, la kaliémie était normale à 5 ans. Si ce symptôme se précise, il est donc plutôt à intégrer comme une complication et non comme une cause de la néphrite tubulo-interstitielle.

- L'urographie intra-veineuse et les investigations urologiques ont permis d'écarter les uropathies malformatives. Les hypoplasies l'ont été sur l'existence de reins plutôt gros et sur l'aspect histologique, mais la nature biopsique de l'examen fait qu'il reste parcellaire.

- Les nombreux contrôles urinaires durant toute l'évolution ont montré l'absence d'infection urinaire, si bien que l'on peut infirmer l'existence d'une pyélonéphrite bactérienne.

= Cette quête étiologique étant négative, on est amené à discuter une néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique. Par définition, du fait de l'absence de caractère familial, cette observation n'entre pas dans le cadre de la néphronophtise , mais dans celui des formes non familiales (83).

En faveur de ce diagnostic, on retient : l'existence d'un intervalle libre, puisque le début

remonte à 1 an 10/12, l'allure évolutive avec existence d'un défaut de concentration s'accompagnant de polyurodipsie, alors qu'il n'existe pas encore de stigmate d'insuffisance rénale, le caractère négatif de l'enquête étiologique, l'aspect histologique. L'hypokaliémie n'y est pas habituelle, mais a déjà été observée (49-63-102).

Au passif de ce diagnostic, on retient : l'absence de notion d'évolution vers l'insuffisance rénale globale, encore que cette restriction ne soit que temporaire, l'existence de gros reins alors qu'habituellement un des caractères fondamentaux de la maladie est la présence de petits reins, l'absence d'anémie, enfin la notion d'une protéinurie isolée entre 1 an 10/12 et 5 ans, ce qui constitue un mode de début tout à fait original pour cette maladie.

Ces nombreuses restrictions font que l'on ne peut accepter qu'avec des réserves le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique.

c

c c

OBSERVATION N° 3 - SER... Jean.

Jean a été adressé à l'âge d'un an, le 7-9-1961, dans le Service du Professeur LAPLANE, pour des troubles digestifs (anorexie, vomissements), anémie et dyspnée asthmatiforme.

I - ANTECEDENTS.

a)- Il est né le 22-8-1960 à terme. PN = 3 kg.420. La présentation s'est faite par le siège et il ne semble pas y avoir eu d'incident à la naissance. La grossesse s'est déroulée normalement ; toutefois , la mère signale avoir été en contact avec des enfants rubéoleux, au 2e mois de celle-ci ; elle a reçu à cette occasion une injection de gamma-globuline, mais elle n'a eu aucune éruption.

b)- Le père et la mère, âgés de 31 et 29 ans au moment de la naissance, sont bien portants, indemnes de toute affection rénale connue. Ils ne sont pas consanguins. Il n'y a aucune notion de néphropathie dans la famille. Le frère de Jean est né en 1955, il est bien portant.

c)- Jusqu'à l'âge de 7 mois, le développement psycho-moteur et pondéro-statural a été strictement normal (à 1 mois P = 3 kg.950, T = 54 cm ; à 4 mois, P = 6 kg.200, T 61 cm ; à 7 mois, P = 8 kg, T 68 cm). Durant cette période, on signale deux bronchites fébriles rapidement régressives, une varicelle à 5 mois. La vaccination antivariolique a été faite à 6 mois ; il n'y a pas eu de recherche d'albuminurie à cette occasion.

d)- A partir de l'âge de 8 mois, se produit une cassure nette de la courbe pondéro-staturale (à 8 mois, P = 8 kg.200, 9 mois $\frac{1}{2}$ 8 kg; 10 mois, P = 8 kg.250, T 70,5 cm). Jean devient anorexique, pâle. A 10 mois, une numération objective une anémie hypo-

chrome (G.R. 3.110.000/mm3 ; Hb 85 % ; V.G. 0,85 ; G.B. 8.200). Il existe des signes cliniques de rachitisme; un traitement de Fumafer et vitamine D (200.000 U., puis 1.000 U/j.) est alors prescrit.

L'accentuation progressive de la pâleur, de l'anorexie, l'apparition de vomissements, l'infléchissement de la croissance pondéro-staturale, la survenue d'une bronchite asthmatiforme conduisent à l'hospitalisation.

On remarque l'absence dans ses antécédents de toute notion de polyurodipsie, d'infection urinaire, de tout épisode aigu évoquant une insuffisance rénale.

II - A L'ENTRÉE DANS LE SERVICE, à un an, le 7-IX-1961.

1)- La dyspnée asthmatiforme est modeste et régresse rapidement ; elle est associée à une rhino-pharyngite ; sur la radio pulmonaire existent des opacités floues hilifuges, l'étude virologique permet de découvrir une réaction de fixation du complément positive $\geqslant$ 1/80e pour le virus APC.

2)- On met en évidence des signes d'insuffisance rénale globale.

a/- Cliniquement :

- Le développement pondéro-statural est médiocre : T 70,5 cm (- 1 DS), P = 8 kg.800 (- 1 DS/âge N/Taille), PC = 47 cm. Les os sont radiologiquement normaux au niveau du poignet. Il existe un retard de l'âge osseux (6 à 8 mois pour 12 mois d'âge réel).

- La diurèse est dans les limites de la normale (150 à 200 ml/j.).

- Les téguments et les muqueuses sont pâles.

- La tension artérielle est augmentée : 14/11 à 15/11. Cette hypertension s'accompagne d'un

gros coeur radiologique (rapport cardio-thoracique = 0,64), de signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'un fond d'oeil normal.

- Le palper abdominal et lombaire, le toucher rectal, les organes génitaux externes sont normaux ; il n'y a pas de globe ni d'oedème ; l'hydratation est normale.

- Le reste de l'examen est négatif, le développement psycho-moteur est dans les limites de la normale ; la vision et l'audition semblent correctes.

b/- Biologiquement :

* On relève les stigmates d'une insuffisance rénale globale avec :

- Dans le sang :
  . Hyperazotémie 2,76 g/l
  . Acidose hyperchlorémique RA = 9 mEq/l
  Cl^- = 113 mEq/l.
  . Hyperkaliémie K^+ = 6 à 6,7 mEq/l avec T pointu à l'ECG.
  . Hypocalcémie (Ca = 48 mg/l) sans trouble neurologique.
  . Hyperphosphorémie à 84 mg/l.
  . Anémie normochrome GR = 2.010.000/mm3, Hb = 40 % ; VG # 1 ; Hématocrite 21 % ; Bilirubinémie 5 mg/l ; G.B. = 7.000/mm3 ; polynucléaires neutrophiles 49 %, éosinophiles 6 %, lymphocytes 42 %.

- Dans les urines :
  . Concentration uréique faible : 12 g/l, soit 1,8 g/24 h. ;
  . Albuminurie 2,20 g/l, soit 0,30 g/24 h., permanente ;
  . Calciurie basse : 0,4 mg/kg/24 h.

* Un élément particulier est remarqué: la rétention cholestérolo-lipidique (cholestérol 3 g.20, lipidémie 16 g/l), sans hypoprotidémie (protides 75 g/l à 70 g/l, albumine 52 %, α1 globuline 3,7 %, α2 18 %, β 12,9 %, γ 13,4 %).

* Les éléments négatifs sont :

. l'absence de perturbation de la natrémie ; Na = 141 à 143 mEq/l ;

. l'absence d'infection urinaire : les culots urinaires sont normaux, les urocultures négatives, hématies/minute = 100, leucocytes/minute = 0 ;

. l'absence de cylindrurie, de cristallurie, de méliturie, d'hyperamino-acidurie (chromatographie des acides aminés normale) ;

. l'absence d'hyperphosphaturie (270 mg/24 h., soit 26 mg/kg/24 h.) ;

. l'ionogramme urinaire normal :

Cl ≠ 10 mEq/24 h. ≠ 1,1 mEq/kg/24 h. ;
Na ≠ 7 mEq/24 h. ≠ 0,8 mEq/kg/24 h. ;
K ≠ 10 mEq/j. ≠ 1,1 mEq/kg/24 h.

c/- Radiologiquement : sur les clichés sans préparation de l'abdomen, il n'y a pas de calcification anormale ; les ombres rénales ne sont pas visibles.

d/- Les explorations urologiques seront pratiquées quelques jours plus tard (le 20 et le 22-IX-1961) : cystographie, cystoscopie et urétéro-pyélographie rétrogrades sont normales. Il n'y a pas de reflux ; les cavités excrétrices ont une morphologie normale ; la hauteur des calices est de 3 cm des deux côtés pour une hauteur théorique rénale de 6,6 cm selon les abaques d'Hodson.

Au total : Chez un garçon d'un an, en mauvais état général depuis l'âge de 8 mois (cassure pondéro-staturale, anorexie, anémie), on découvre, à l'occasion d'un épisode aigu respiratoire saisonnier à virus APC, une insuffisance rénale globale avec : hypertension artérielle, troubles digestifs à type d'anorexie et vomissements, anémie normochrome sans signe d'hémolyse, hyperazotémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie, hypocalciurie, albuminurie modérée.

Dans cette insuffisance rénale, il n'y a aucun signe dominant qui puisse orienter vers

une tubulopathie ou une glomérulopathie.

La rétention cholestérolo-lipidique a d'abord fait évoquer un syndrome néphrotique, mais l'absence d'albuminurie importante et d'hypoprotidémie a éliminé ce diagnostic. L'hyper $\alpha_2$globulinémie est sans doute à rapprocher de l'épisode infectieux intercurrent.

Le tableau réalisé a évoqué d'emblée une hypoplasie rénale congénitale. On a éliminé toute arrière-pensée d'uropathie malformative, par les explorations urologiques par voie basse.

Le traitement a comporté un régime sans sel (apport de Na = 4,7 mEq/24 h.), protoxalate de fer, transfusions, antispasmodiques, calcium, vitamine D.

III - L'EVOLUTION

peut être schématisée en trois périodes :

1)- Du 7 au 20-IX : L'insuffisance rénale est stationnaire.

- La diurèse se maintient à 200-300 ml/24 h.; le poids à 8 kg.800, 8 kg.600 ;
- La tension artérielle baisse à 12,5/5.
- Azotémie # 2,55 à 3,62 g/l ; concentration uréique urinaire 8 g/l - 1,4 à 2,4 kg/24 h.
- Hyperkaliémie # 6 à 6,1 mEq/l.
- Amélioration de l'acidose. RA = 13 mEq/l, Cl = 101 mEq/l.
- Protéinurie permanente # 0,8 g/l - 0,24 g/24 h., avec maintien de la protidémie à 70 g/l.
- Sous l'effet du régime désodé, se démasque un léger syndrome de sel, avec apport de 4,7 mEq/24 h. de Na ; la natriurèse ne se modifie pas et même augmente à 9 mEq/24 h., tandis que la natrémie s'infléchit à 130 mEq/l.
- L'anémie persiste malgré une transfusion de 100 ml. G.R. = 1.900.000 à 2.300.000/mm3 ; Ht = 21 à 25 %.

2)- La situation se détériore après les explorations urologiques (20 et 22-IX-1961) qui provoquent

une infection urinaire avec pyurie, hématurie, présence de protéus résistant aux antibiotiques dans les urines. Parallèlement, fièvre, chute de poids de 700 g (≈ 8 % du poids), déshydratation modérée, vomissements, en sont la traduction clinique, tandis que biologiquement il y a hypernatrémie (Na = 154 mEq/l), acidose (RA = 8 mEq/l) sans hyperchlorémie (Cl = 103 mEq/l), accentuation de l'hyperazotémie (4,70 g/l). Malgré la déshydratation, la diurèse se maintient à 200 ml/24 h.

Sous l'effet du traitement (antibiotiques, transfusion, réhydratation), la situation va s'améliorer. Le poids se maintient à 8 kg.100, la tension artérielle à 12/8 ; les troubles électrolytiques et l'acidose régressent (RA = 16 mEq/l, Na = 137 mEq/l ; Cl = 97 mEq/l ; K = 5,2 mEq/l). Le syndrome de perte de sel disparaît (natriurèse de 3,7 mEq/24 h. pour des apports sodés de 4,7 mEq/24 h.), mais l'azotémie plafonne à 3,7 g/l, avec concentration uréique urinaire basse (7,5 g/l, 1,8 g/24 h.) ; l'anémie persiste malgré les transfusions (G.R. = 3.370.000 à 2.200.000/mm3 ; Ht = 17 à 23 %) ; la pyurie à protéus reste notable.

3)- Puis survient <u>une brusque aggravation de la situation</u> entre le 7 et le 10-XI-1961.

Les vomissements deviennent incessants, le poids chute de 1 kg en 48 h. (- 12 % du poids), la diurèse s'effondre à 50 ml/24 h., des troubles de la conscience avec somnolence apparaissent.

Le tableau biologique s'aggrave avec :
- hypochloronatrémie (Na = 130 mEq/l, Cl = 78 mEq/l),
- accentuation de l'acidose (RA = 10 mEq/l),
  de l'hyperazotémie à 4,8 g/l,
  de l'anémie (GR = 2.200.000/mm3, Ht = 21 %, Hb = 50 %).

Le décès survient le 10-XI-1961, à 1 an 2/12.

IV - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1)- Macroscopique.

- Les reins sont de volume à peu près égal, pâles.

Rein droit 27 g. Normale pour l'âge 36 g, pour la taille 34 g (soit 79 % du poids normal pour la taille).

Rein gauche 23 g. Normale pour l'âge 35 g, pour la taille 33 g (soit 69 % du poids normal par rapport à la taille).

Voies excrétrices (bassinet, calices, uretère, vessie) semblent normales, non dilatées.

- Les surrénales sont normales (10 et 11 g).

- Le coeur (P = 94 g) est le siège d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Il n'y a pas de lésions orificielles.

- Foie (190 g), rate (29 g), pancréas (19 g) ont un aspect normal.

- Cerveau : Petite atrophie corticale bilatérale. Les sectione vertico-transversales des hémisphères sont pâles avec petite dilatation de l'appareil ventriculaire. Il n'y a pas d'anomalie au niveau du tronc cérébral et du cervelet. Les fragments ont été prélevés sur celloïdine.

2)- Microscopique.

a)- Reins (Dr. J.-L. FONTAINE).

- Les glomérules ne sont que relativement peu atteints ; beaucoup sont normaux ; les autres sont le siège d'une sclérose plus ou moins avancée, à la fois capsulaire et floc ulaire, mais manifestement secondaire à la sclérose interstitielle.

- La sclérose interstitielle est dense, diffuse, ne respectant pratiquement aucun territoire.

- Les infiltrats lymphocytaires sont également diffus.

- Les tubes sont le siège d'importantes altérations dominées par l'atrophie. Ils sont raréfiés ; la plupart ont un aspect rétracté, atrophique; quelques-uns sont distendus, pseudo-kystiques, groupés en amas, avec atrophie de l'épithélium et vitrée un peu épaissie. Il existe dans la lumière de certains tubes un dépôt anhyste.

- Les artères afférentes des glomérules sont normales ; il n'y a pas d'endartérite ; certaines artérioles sont seulement le siège d'une discrète réaction endothéliale. Il n'y a pas d'image de cristaux à l'observation en lumière polarisée.

Conclusion (Pr. NEZELOF - Dr. R. HABIB) : La lésion majeure est le processus tubulo-interstitiel ; l'atteinte glomérulaire est secondaire et les artérioles normales. On élimine le diagnostic de polykystose sur le fait que les tubes ne sont pas suffisamment dilatés. Bien que la sclérose péritubulaire ne soit que discrète, il s'agit d'un aspect compatible avec le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique.

b)- Cerveau (Pr. Ag. Jean LAPRESLE) :

Les colorations suivantes ont été employées : hématéine-éosine, Nissl, Wolcke.

Prolifération fibroblastique des leptoméninges avec des hématies fraîches et vasostase diffuse. Aucune lésion significative du parenchyme cérébral, pas de lésions artériolaires spécifiques.

c)- Foie : Quelques zones disséminées présentent un aspect stéatosique, discrète réaction portale avec élargissement du conjonctif et des histiocytes.

d)- Poumons : Dans l'un, la coupe est totalement occupée par un processus d'alvéolite fibreuse et leucocytaire avec polynucléaires plus ou moins altérés, infiltrats inflammatoires péribronchiques. Dans l'autre aspect subnormal, congestion des travées; en un point, aspect d'alvéolite subaiguë analogue à l'autre poumon.

e)- Pancréas, surrénales, thymus ont des aspects histologiques normaux.

V - CONCLUSION.

1)- L'histoire sémiologique est celle d'un garçon d'un an, sans antécédents familiaux, chez qui l'on découvre, à l'occasion de troubles digestifs avec mauvais état général et d'une infection respiratoire saisonnière, une insuffisance rénale globale grave.

Le début est donc apparemment aigu. En fait, la notion d'une cassure nette de la courbe pondéro-staturale à 8 mois, chez un enfant jusque là tout à fait normal, la notion d'un retard statural avec retard de l'âge osseux, constaté à un an, l'existence d'une anémie depuis l'âge de 10 mois, militent en faveur d'une néphropathie antérieure évoluant à bas bruit.

La sémiologie observée dans le Service, entre 1 an et 1 an 2/12, est celle d'une insuffisance rénale globale, terminale, associant hypertension artérielle modérée, hyperazotémie avec baisse de l'excrétion uréique urinaire, acidose métabolique hyperchlorémique, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie, hypocalciurie, anémie, perturbations variables de la natrémie suivant l'hydratation, fuite sodée urinaire discrète et passagère, protéinurie permanente mais peu importante. Ceci sans hématurie, sans infection urinaire initiale. On a éliminé la possibilité d'un syndrome néphrotique malgré une rétention cholestérolo-lipidique.

L'évolution a été fatale en deux mois ; elle a été nettement aggravée par les manoeuvres urologiques qui ont provoqué la survenue d'une infection urinaire rebelle.

Aucun trouble tubulaire prédominant n'a pu être isolé dans ce tableau d'insuffisance rénale globale. L'étude des antécédents ne permet pas non plus de retrouver cette notion, et en particulier aucun syndrome polyurodipsique.

L'aspect anatomique est celui de petits reins bilatéraux avec lésions de néphrite tubulo-interstitielle dominée par l'atrophie tubulaire, lésions glomérulaires secondaires et absence d'anomalies vasculaires.

2)- L'enquête étiologique est restée négative.

a)- Le type anatomique en cause permet d'éliminer les glomérulopathies et les néphropathies vasculaires, et limite la discussion au cadre des néphrites tubulo-interstitielles. De ce fait, le syndrome néphro-anémique, qui aurait pu être évoqué du fait du début apparemment brusque de cette insuffisance rénale avec hypertension et anémie sévère, mais sans signe d'hémolyse ou de dystrophie érythrocytaire, est éliminé formellement, d'autant que l'étude anatomique a été faite rapidement par rapport à ce début aigu.

b)- Ce caractère apparemment aigu a fait rechercher la notion de prise de toxique, mais outre l'absence de commémoratif, l'antériorité de l'insuffisance rénale par rapport à ce début explosif, l'allure évolutive ne sont pas compatibles avec cette hypothèse.

c)- Les pyélonéphrites bactériennes constituant la cause la plus fréquente de ce type de néphropathie, une enquête dans ce sens a été faite. Mais on ne retrouve aucune notion d'infections urinaires ou de symptômes pouvant l'évoquer dans les antécédents, et les contrôles urinaires faits avant les manoeuvres urologiques sont restés négatifs.

Certes, une infection ascendante est survenue à la suite de ces manoeuvres instrumentales et a duré pendant plus d'un mois, mais l'aspect anatomique ne correspond pas à celui d'une pyélonéphrite aiguë. Les voies excrétrices (calices, bassinet, uretère, vessie) ont une muqueuse normale, sans signes inflammatoires ; il n'y a pas de micro-abcès ; surtout, l'atteinte est diffuse sans alternance de

zones saines et de zones atrophiques ; l'infiltration interstitielle est constituée exclusivement de débris tubulaires et de lymphocytes sans polynucléaires. Par contre, l'atrophie de l'épithélium tubulaire et l'existence de cylindres hyalins dans les lumières tubulaires sont classiques dans les pyélonéphrites. Enfin, la notion de petits reins est antérieure à la survenue de cette infection urinaire qui apparaît donc être un phénomène intercurrent.

d)- Les uropathies malformatives, qui avaient été cliniquement évoquées au début de l'hospitalisation, surtout d'ailleurs par esprit de système plus que du fait de la symptomatologie, ont été éliminées dans un premier temps par les explorations urologiques et définitivement infirmées ensuite par l'étude anatomique macroscopique.

e)- La survenue précoce de cette insuffisance rénale à la fin de la première année, sa gravité, son association à des petits reins, à un retard pondéro-statural, ont orienté d'emblée vers une hypoplasie rénale bilatérale congénitale (avec dysplasie ou oligonéphronie) que l'aspect anatomique a permis d'infirmer, au même titre que d'autres malformations rénales (reins multikystiques, maladie polykystique, rein en éponge).

f)- Le caractère relativement modéré de l'acidose compte tenu de la gravité de l'insuffisance rénale, l'absence d'hypercalcémie, d'hypercalciurie, d'hypokaliémie ont permis d'écarter les acidoses tubulaires chroniques idiopathiques, les hypokaliémies familiales idiopathiques, les néphropathies avec hypercalciurie, ou secondaires aux hypercalcémies.

Parmi les autres affections métaboliques susceptibles d'entraîner ce type de néphropathie:

- Cystinose et oxalose n'ont été éliminées formellement que sur l'absence de cristaux à l'examen anatomique. Toutefois, l'absence d'hyperamino-acidurie, de néphrocalcinose s'inscrivait déjà à leur passif.

- Aucun dosage de l'uricémie et de l'uraturie ne permet de rejeter une hyperuricémie; l'absence d'encéphalopathie permet a priori l'exclusion des encéphalopathies avec hyperuricémie, mais non des néphropathies avec hyperuricémie (57).

- Aucun argument clinique ne peut faire évoquer une maladie de Wilson, une glycogénose ou une tyrosinose.

g)- Cette enquête étiologique étant apparemment négative, et du fait du caractère des lésions anatomiques, on est en droit de discuter une éventuelle néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique non familiale. La néphronophtise est écartée sur l'absence de caractère familial, mais il faut noter que la fratrie est limitée et que les membres de la famille n'ont pu être examinés,

En faveur de ce diagnostic, on peut retenir :

- la notion d'un intervalle libre, bien qu'il ne soit que de 7 mois, entre la naissance et les premiers signes cliniques ;

- l'apparition d'une hypotrophie et d'une anémie avant la survenue de l'insuffisance rénale globale ;
- la négativité apparente de l'enquête étiologique ;
- l'aspect histologique ;
- la gravité de l'évolution vers l'insuffisance rénale globale fatale, mais elle est ici particulièrement précoce, ce qui est tout à fait inhabituel.

Outre ces restrictions, on retient contre ce diagnostic :

- l'absence de syndrome polyurodipsique précédant la survenue de l'insuffisance rénale globale ;

- l'hyperkaliémie, l'hypertension artérielle y sont rarement observées, mais possibles dans le cadre de la période terminale, ce qui est le cas ici.

On peut donc penser que ce diagnostic est peu probable ; la restriction la plus importante reste le caractère bien précoce de l'apparition des troubles et de la décompensation.

o

o o

OBSERVATION N° 4 - RIC... Véronique.

Véronique a été hospitalisée dans le Service du Professeur LAPLANE à 3 ans (20-IV au 3-VI-1959) et à 9 ans (15-XI-1964 au 15-I-1965), pour une néphropathie chronique découverte quelques mois avant la première hospitalisation.

I - ANTECEDENTS.

- C'est la quatrième enfant d'une famille de cinq. Ses deux frères, nés en 1952 et 1958, et ses deux soeurs, nées en 1948 et 1955, sont bien portants et apparemment indemnes de toute affection rénale. Les parents sont bien portants ; sa mère était âgée de 28 ans et son père de 25 ans, lors de sa naissance. Ils ne sont pas consanguins et l'on ne relève aucune affection rénale notable chez les ascendants. Il est à noter qu'aucun membre de la famille n'a pu être examiné.

- Véronique est née le 25-XII-1955, au terme de 7 mois. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. PN = 2 kg300. Un séjour en couveuse a été nécessaire pendant une semaine, mais aucun incident majeur n'a été noté les premiers jours de la vie.

La première hospitalisation à un mois (23-I au 24-III-1956) à Charleville, est nécessitée par une déshydratation aiguë (P = 2 kg.690, perte de 7 à 10% du poids), traitée pendant 3 jours par perfusions intra-veineuses, et due à une diarrhée aiguë rapportée à une erreur de régime ; huit jours plus tard, on découvre une infection urinaire à colibacille et une otite aiguë qui régressent rapidement sous traitement antibiotique. Elle sort à 3 mois, pesant 3 kg.280.

La deuxième hospitalisation, à 4 mois (21-IV au 4-V-1956) est motivée par l'hypotrophie rapportée à des problèmes d'élevage; en 15 jours, le gain pon-

déral est de 420 g (3.350 g à 3.770 g).

A 11 mois, troisième hospitalisation pour otite aiguë. En un mois, le gain pondéral est de 1 kg.180 (6.370 à 7.550 g). Une radio de poignet objective un retard de l'âge osseux (3 mois pour 11 mois d'âge réel) et un rachitisme qui sera traité par 600.000 U. de vitamine D.

A 2 ans 3 mois, quatrième hospitalisation pour hypotrophie (P = 7 kg.100 = - 3 DS) et otite aiguë. Le rachitisme persistant est traité par 600.000 U. de vitamine D et calcithérapie.

A 2 ans 10/12, une déshydratation aiguë avec perte de 10 % du poids (P à l'entrée : 6 kg.390) nécessite une cinquième hospitalisation en urgence à Charleville (30-10-1958 au 19-IV-1959). Elle est en rapport avec des troubles digestifs aigus (vomissements, diarrhée).

Au cours de cette hospitalisation (le 8-III-1959), une nouvelle déshydratation aiguë (perte de 6 % du poids) est provoquée par des vomissements importants. Dans les deux cas, une réhydratation par voie veineuse a été nécessaire. C'est à cette occasion que l'on s'oriente pour la première fois vers une néphropathie, du fait : de l'hypotrophie pondéro-staturale (A 3 ans, T = 78 cm, soit - 4 DS ; P = 9 kg.900, soit - 3 DS), de la découverte d'une polydipsie évoluant depuis quelques mois, d'une albuminurie permanente (5 à 25 cg/j.), d'une infection urinaire avec pyurie et colibacilles à l'examen direct, retrouvée à de nombreux examens entre Novembre 1958 et Mars 1959, d'une hyperazotémie permanente entre 0,35 et 0,65 g/l). Un traitement de 13 jours (du 3 au 16-IV-1958) par la Furadoïne fait disparaître l'infection urinaire.

On s'oriente dès lors vers le diagnostic de pyélonéphrite ; une urographie intra-veineuse pratiquée n'injecte pas les cavités excrétrices, et Véronique est alors dirigée dans le Service du Pr. LAPLANE.

Au total, de l'étude de ces antécédents, on retient :

1)- une mauvaise croissance pondérale, qui s'accuse surtout après l'âge d'un an, puisqu'on note une cassure de la courbe de poids entre 1 an et 2 ans 10/12 (P = - 5 DS à 6 mois, - 2 DS à 1 an, - 4 DS à 3 ans), un retard statural (T = - 4 DS à 3 ans) avec retard de l'âge osseux noté à 11 mois.

2)- un rachitisme vitamino-sensible, noté à 11 mois et à 2 ans 3/12.

3)- des troubles digestifs aigus avec diarrhée et vomissements, ayant entraîné, à 1 mois et à 2 ans 10/12, une déshydratation aiguë avec perte de 10 % du poids environ.

Les troubles digestifs ne sont qu'en partie expliqués par des fautes de régime et des otites à répétition chez une enfant élevée dans un milieu socialement défavorisé.

4)- une polydipsie apparue vers 2 ans 6/12.

5)- une infection urinaire notée à 1 mois et à 2 ans 10/12. A ce sujet, il faut remarquer qu'aucun signe d'infection urinaire n'a été noté entre ces deux dates et que, dans les deux cas, un traitement anti-infectieux de courte durée a permis de la faire rapidement disparaître.

6)- La découverte à 2 ans 10/12 d'une hyperazotémie modérée mais permanente.

Il faut préciser qu'au cours de ces 3 ans, il n'y a pas eu d'hypertension artérielle (TA 8,5/4 à 2 ans 10/12), que l'albuminurie n'a été retrouvée que lors des épisodes d'infection urinaire, qu'il n'y a jamais eu d'hématurie.

II - LA MISE EN OBSERVATION DANS LE SERVICE
(20-IV au 3-VI-1959) de 3 ans 4/12 à 3 ans 5/12

a permis de mettre en évidence un retard psycho-moteur et des signes d'insuffisance rénale modérée à prédominance tubulaire.

1)- Le retard psycho-moteur.

A 40 mois d'âge réel, la motricité, la préhension des réactions sociales et le comportement sont d'un niveau de 18 mois, et celui du langage de 15 mois (QD ≠ 45). Ce retard mental évolue depuis la première année, puisque la station assise et debout, la marche ne sont pas effectuées aux âges habituels (marche à 2 ans, premiers mots à 2 ans ½). La seule anomalie neurologique relevée est un strabisme paralytique convergent bilatéral. Le LCR, le fond d'oeil, la radio du crâne et l'encéphalographie gazeuse sont normaux.

La cause de cette encéphalopathie n'a pu être retrouvée. Ni la carence de l'élevage maternel, ni la prématurité n'ont pu être retenues comme cause exclusive. L'absence de signe neurologique, l'allure évolutive plaident contre une séquelle des épisodes de déshydratation qui n'ont jamais d'ailleurs pris une allure dramatique. Aucun élément n'a été retenu pour une maladie métabolique connue.

2)- La néphropathie.

a)- Cliniquement :

- Retard pondéro-statural net.
  T = 80 cm (- 4 DS/âge)
  P = 10 kg.400 (- 3 DS/âge)

avec retard osseux (2 ans pour 3 ans 4/12 AR.), sans anomalie radiologiquement visible du squelette.

- TA = 10-4 à 7-3.

- Polyurie modérée = 540 à 750 ml/jour, avec légère polydipsie.

b)- Biologiquement, les faits marquants sont :

- une hyperazotémie permanente entre 0,5 g/l et 0,6 g/l ;

- une tendance à l'hémoconcentration rapportée à la mauvaise hydratation, conséquence de la polyurie, protidémie 76 à 80 g/l, hématocrite 39 %, natrémie 146 mEq/l.

- Il n'y a pas d'autre trouble électrolytique, pas d'acidose ni de trouble phospho-calcique, d'anémie, de diabète gluco-aminé, d'albuminurie, de méliturie ou de cristallurie.

- pH sang = 7,39, RA = 21 mEq/l, Cl = 104 mEq/l, K = 4,2 mEq/l, calcémie = 87 mg/l, phosphorémie = 35 mg/l ; G.R. = 4.700.000/mm3, Hb = 80 %.

- pH urinaire 6 à 7, chromatographie des acides aminés urinaires normale (300 mg/24 h., présence d'acide glutamique, glycocolle, taurine, alanine, histidine, lysine).

On ne retrouve aucune trace d'infection urinaire ; les culots urinaires sont normaux ; on ne retrouve pas de germe à l'examen direct, ni à la culture. Hématies/minute : 1.150 à 750 ; quelques leucocytes/champ.

c)- Sur le plan fonctionnel :

Il existe un défaut de concentration à l'épreuve de Volhard (densité maximum 1.018), sans trouble de la dilution (densité minimum 1.002).

L'élimination de la PSP est peu perturbée (élimination de 16,8 % à 15' et 40,8 % à 70') ; l'atteinte glomérulaire modeste : clearance de la créatinine : 72 ml/min./1,73 m2, clearance de l'urée 28,6 ml/min./1,73 m2.

d)- Sur le plan radiologique, aucune calcification n'est visible sur les radios sans préparation, l'opacification des voies excrétrices est retardée (contraste faible à 10 minutes, correct à 20 minutes) de façon symétrique. La hauteur du rein droit est de

6,5 cm, du rein gauche 4,5 cm, pour une hauteur théorique de 7,2 cm (soit - 0,5 DS à droite, - 2,4 DS à gauche selon les abaques d'Hodson). Il y a donc une asymétrie nette avec petit rein à gauche. Cette asymétrie est retrouvée sur l'aspect morphologique du pyélogramme qui a un aspect normal à gauche, mais à droite on note une discrète dilatation des terminaisons calicielles ayant un aspect globuleux, surtout net au niveau du calice supérieur droit, ce qui évoque une hypotonie calicielle droite. Les bassinets, les uretères et la vessie ont un aspect normal.

Au terme de ce bilan, on conclut qu'il existe:

1)- une débilité en rapport avec une encéphalopathie sans atrophie corticale, d'origine indéterminée.

2)- une néphropathie chronique avec : retard pondéro-statural, syndrome polyuro-dipsique modéré avec défaut de concentration, hyperazotémie modérée, discrète altération des fonctions glomérulaires. L'élément dominant est tubulaire avec défaut de concentration.

Le diagnostic de pyélonéphrite est écarté du fait de la disparition rapide de l'infection urinaire avec persistance des signes d'insuffisance rénale. L'aspect urographique a permis d'éliminer une uropathie obstructive et d'évoquer la possibilité d'une hypoplasie rénale.

Cette néphropathie est assez bien supportée, puisque aucun incident majeur n'est retenu jusqu'à l'âge de 8 ans. En fait, aucune surveillance régulière n'a pu être effectuée et c'est après un bref séjour à l'hôpital de Charleville que Véronique est de nouveau adressée dans le Service à 8 ans 10/12.

III - DEUXIEME MISE EN OBSERVATION du 15-XI-1964 au 15-I-1965 (8 ans 10/12 à 9 ans).

1)- Le retard mental est homogène; au Binet-Simon, l'âge mental est de 5 ans 2 mois, le QI à 58. A ce niveau, correspondent le dessin du bonhomme et l'échec du losange.

L'examen neurologique ne relève qu'un strabisme paralytique ; le périmètre crânien est dans les limites de la normale pour la taille (47,5 cm, soit - 3 DS/âge et - 1 DS/taille), le fond d'oeil normal.

2)- Les signes d'insuffisance rénale à prédominance tubulaire se précisent :

a- Cliniquement :

- Retard pondéro-statural avec croissance régulière dans la 5e déviation standard : T = 96,5 cm (soit - 5 DS) ; P = 15 kg.400 (soit - 3 DS/âge et + 7 % par rapport à la taille selon les abaques de Scholler).

L'âge osseux est intermédiaire entre l'âge réel et l'âge statural ; il est de 4 ans 10 mois.

Au niveau du squelette, existent des lésions radiologiques d'ostéodystrophie avec ostéoporose, surtout nettes aux métaphyses, notamment au poignet et à l'extrémité inférieure du fémur.

Les extrémités métaphysaires sont floues, mal limitées ; la trame osseuse à ce niveau n'est pas homogène, avec alternances de zones claires et de travées plus foncées ; des microgéodes sont sortout visibles dans les noyaux épiphysaires; au poignet, il existe une bande claire métaphysaire au niveau de l'extrémité inférieure du radius et du cubitus ; la voûte crânienne a un aspect sablonneux ; le rapport cortico-diaphysaire au niveau de la diaphyse tibiale est de 0,5.

- La tension artérielle est normale (9-5 à 10-7).

- Le syndrome polyurodipsique net avec diurèse quotidienne de 1.000 à 2.085 ml et nécessitant une supplémentation hydrique de 1.000 ml/j.

b- Biologiquement :

- Un élément nouveau est apparu sous forme d'une acidose métabolique hyperchlorémique. pH sanguin = 7,16 à 7,20. RA = 14 à 15 mEq/l. Cl = 112 à 119 mEq/l. pH urinaire = 6,6 à 6,7. Acidité titrable des urines : 4 à 5 mEq/l, soit 6,2 à 7,2 mEq/24 h. Ammoniurie = 15 mEq/24 h.

L'épreuve au chlorure d'ammonium a encore précisé l'origine rénale de cette acidose. Le pH sanguin chutant à 7 avec RA à 9 mEq/l au troisième jour de l'épreuve a obligé à l'interrompre. Parallèlement, le pH des urines est resté supérieur à 5 les deux premiers jours de l'épreuve (5,9 - 5,1), n'a chuté à 4,9 qu'au troisième jour ; l'ammoniurie est restée inférieure à 80 mEq/j./1,73 m2, n'atteignant que 65 mEq/j./1,73 m2 le troisième jour, et l'acidité titrable 17,6 mEq/j. le deuxième jour et 14 mEq/j. le troisième jour.

Un apport de 4 g/j. de citrate de soude a entraîné une normalisation du pH sanguin, de la réserve alcaline et de la chlorémie (pH = 7,28, RA = 26 mEq/l, Cl = 104 mEq/l.).

- L'hyperazotémie oscille entre 1,35 et 0,78 g/l. Elle n'a pas été influencée par la correction de l'acidose. Elle s'accompagne d'une concentration uréique urinaire diminuée (4,3 à 9 g/l, soit 4,3 à 15,2 g/24 h.), d'une uricémie entre 48 et 25 mg/l et d'une uraturie entre 2,9 et 12 mg/kg/24 h. (N $\leqslant$ 10 mg/kg/24 h.).

- La calcémie, normale à l'entrée, a spontanément chuté à 70 mg/l avant correction de l'acidose. Cette hypocalcémie passagère ne s'est pas accompagnée de signe clinique. Elle a été traitée par calcithérapie et 600.000 U. de vitamine D. Elle s'accompagnait d'une augmentation des phosphatases alcalines (31 U.B.) et de la phosphorémie (43 mg/l), d'une calciurie entre 4 et 2,5 mg/kg/24 h., chutant

à 0,9 mg/kg/24 h. après correction de l'acidose, d'une phosphaturie entre 87 et 29 mg/kg/24 h.

- La protéinurie est minime mais permanente (0,48 à 0,35 g/l, soit 0,48 à 0,33 g/24 h.).

- Les autres données du laboratoire sont d'ordre négatif, natrémie et kaliémie normales (Na = 139 mEq/l, K = 3,5 à 4,9 mEq/l), Absence d'anémie, G.R. = 3.600.000, Hb = 74 %, hématocrite = 32 %.

Protidémie normale (71 g/l).

Absence d'infection urinaire ; plusieurs culots urinaires sont normaux. Hématies/minute = 3.910, leucocytes/minute = 0. Absence de cylindrurie, de méliturie, de cristallurie.

La chromatographie des acides aminés urinaires est normale (azote aminé = 34 mg/24 h., azote total = 8,50 g/24 h., rapport $\frac{\text{Azote aminé}}{\text{Azote total}}$ = 2,3 % ; 6 acides aminés sont identifiés : acide glutamique, sérine, glycine, alanine, glutamine, lysine).

Il n'y a pas de fuite sodée ni potassique urinaire évidente (natriurèse 39 à 52 mEq/j., soit 2,4 à 3 mEq/kg/j., kaliurèse 32 mEq/j., soit 2 mEq/kg/j.).

c- Sur le plan fonctionnel, au défaut de concentration s'est adjoint un défaut de dilution; à l'épreuve de Volhard, lors de la concentration, la densité maximum est de 1.010 ; lors de la dilution, la densité minimum est de 1.005. Il y a isosthénurie.

Une épreuve de la soif, pratiquée à l'Hôpital de Charleville, avait entraîné une perte de poids de 1.025 g (13,860 à 12 kg.835), avec apparition d'une hypernatrémie à 150 mEq/l, tandis que la diurèse s'était maintenue à 1.150 ml/24 h..

Une épreuve à la post-hypophyse (3 U.) n'a pas entraîné de chute de la diurèse (1.180 ml/24 h.), ni de concentration des urines (densité maximum 1.007), ce qui signe, s'il en était besoin, l'origine rénale du syndrome polyurodipsique.

La clearance de la créatinine est de 44 ml/min./1,73 m2. La clearance de l'acide urique de

16 ml/min./1,73 m2 (N = 6,4).

Radiologiquement : sur les clichés sans préparation de la région rénale, il n'existe aucune calcification visible, les ombres rénales ne peuvent être délimitées.

Du fait de l'insuffisance rénale, l'UIV n'a pas été possible.

d)- Une biopsie rénale chirurgicale a été pratiquée le 13-XI-1964.

Lors de l'exploration chirurgicale à droite, le volume, l'aspect des reins et les voies excrétrices hautes sont apparus normaux.

Véronique est sortie du Service le 15-I-1965, avec une supplémentation hydrique et 4 g de citrate de Na/j.

e)- Au total, lors de ce deuxième séjour, à l'âge de 9 ans, on note une aggravation progressive de l'insuffisance rénale, malgré une tolérance clinique qui reste toujours bonne.

La symptomatologie reste dominée par des signes d'insuffisance tubulaire distale avec défaut de concentration et d'acidification, ceci dans un contexte d'insuffisance rénale globale avec nanisme et ostéodystrophie, hyperazotémie aux environs de 1 g/l, hypocalcémie, diminution nette des clearances glomérulaires.

IV - EVOLUTION.

Véronique a été suivie par la suite à l'Hôpital de Mézières où elle a été hospitalisée à plusieurs reprises. Les éléments marquants sont les suivants :

- L'accentuation des troubles du développement avec nanisme, ostéodystrophie. En effet :

à 10 ans : T = 96 cm, soit - 7 DS,
P = 16 kg.700, soit + 17 % pour la taille ;

à 12 ans 3/12 : T = 98 cm, soit - 7 DS,
P = 17 kg (+ 15 %/T).

L'âge osseux à 11 ans 7/12 est de 6 à 7 ans, c'est-à-dire entre l'âge réel et l'âge statural (4 ans).

Des lésions d'ostéodystrophie très nettes existent sur les clichés osseux à 10 ans et 11 ans 7/12, les extrémités métaphysaires étant les plus atteintes, avec densité diminuée, aspect flou et irrégulier de la métaphyse au niveau du cartilage métaphyso-épiphysaire, irrégularité de la trame osseuse avec pseudo-microgéodes en nid d'abeilles.

- La persistance du syndrome polyurodipsique, qui, mal contrôlé, entraîne plusieurs épisodes de déshydratation (dont 2 avec perte de poids de 10 à 15 % du poids) avec aggravation passagère de l'insuffisance rénale (acidose, hyperazotémie et hyperélectrolytémie).

- La tension artérielle reste normale avec fond d'oeil normal.

- Le syndrome biologique d'insuffisance rénale s'aggrave progressivement.

. L'azotémie oscille entre 0,68 g/l et 1,21 g/l de 10 à 12 ans, montant à 1,92 g/l lors des épisodes de déshydratation.

. L'acidose persiste, mais reste relativement modeste, compte tenu de l'absence de traitement. RA entre 19 et 10,5 mEq/l de 10 à 12 ans, Cl^- = 107 à 109 mEq/l, pH urinaire 6 à 7.

. Les désordres électrolytiques sont parallèles à l'état d'hydratation. Na = 138 à 167 mEq/l, K = 4,3 à 5,9 mEq/l.

. La calcémie se maintient à 80 mg/l, la protidémie à 70 g/l.

. Une anémie hypochrome apparaît : G.R. = 2.900.000 à 4.610.000, Hb = 49 % à 100 %, VG = 0,80 à 1. Hématocrite = 26 % à 32 %.

. L'albuminurie persiste : 0,3 à 0,10 g/l.

- Au décours d'une déshydratation aiguë grave, le 4-12-1968, à 13 ans, avec perte de plus de 10 % du poids, hyperchloronatrémie (Na = 160 mEq/l, Cl = 124 mEq/l, K = 5,2 mEq/l), acidose (RA = 8 mEq/l), la situation se détériore rapidement, malgré le traitement qui comporte une réhydratation par voie veineuse. L'azotémie oscille entre 2,82 et 3,42 g/l, l'acidose persiste (RA = 7 mEq/l), l'anémie s'aggrave (Ht = 10 % à 19 %), une hypochloronatrémie s'installe (Cl^- 90 mEq/l, Na 120 mEq/l).

Le décès survient après l'apparition de troubles respiratoires et de crises convulsives le 11-XII-1968 à 13 ans. La vérification anatomique n'a pu être faite.

IV - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Biopsie chirurgicale du rein droit le 13-XI-1964 (8 ans 11/12) (Dr. J.-L. FONTAINE).

La préparation examinée contient une vingtaine de glomérules dont la moitié environ sont transformés en pains à cacheter et situés dans une zone scléreuse voisine de la capsule.

Les autres glomérules sont soit normaux, soit entourés d'une couronne scléreuse doublant la capsule de Bowman.

Les tubes disparaissent dans la zone où la sclérose interstitielle est dense ; ailleurs, leur lumière est dans l'ensemble dilatée, mais de façon relativement modérée, avec une paroi dont l'épithélium est aplati et la vitrée normale ou discrètement épaissie.

Le tissu interstitiel est très scléreux en un point de la préparation (voisin de la capsule) et comporte un infiltrat inflammatoire dense de cellules mononucléées. Dans le reste de la préparation, il existe plusieurs foyers de sclérose plus ou moins

inflammatoires.

Les vaisseaux sont nombreux dans la partie scléreuse, normaux ailleurs.

Il n'existe pas de cristaux polarisant la lumière.

Au total : aspect de néphrite tubulo-interstitielle, avec atteinte glomérulaire secondaire, très différent de l'aspect habituellement rencontré dans les pyélonéphrites d'origine bactérienne.

V - CONCLUSION.

A)- De l'étude sémiologique.

Petite fille, suivie dans le Service de l'âge de 3 ans à 9 ans, pour une néphropathie chronique à symptomatologie initiale tubulo-interstitielle, décédée à 13 ans dans un tableau d'insuffisance rénale terminale.

1/- La découverte de la néphropathie a été faite à 2 ans 10 mois au décours d'un épisode de déshydratation aiguë, dont l'étiologie n'est pas univoque : polyurie mal compensée par les apports hydriques, troubles digestifs avec vomissements, diarrhée, qui peuvent avoir été induits par les troubles précédents ou par l'infection urinaire.

Le syndrome polyurodipsique, l'hypotrophie pondéro-staturale, l'hyperazotémie persistante après réhydratation, l'albuminurie et l'infection urinaire ont orienté l'enquête vers une pathologie rénale.

2/- En fait, le début de cette néphropathie semble être antérieur, comme en témoigne le retard pondéro-statural important (- 4 DS) noté à 2 ans 10/12 avec cassure de la courbe pondérale entre 1 ans et 2 ans 10/12 ; la prise pondérale insuffisante dès les premiers mois de la vie, que n'expliquent pas totalement la prématurité, les infections otitiques à répétition et les mauvaises conditions d'élevage ; le retard très net de l'âge osseux dès 11 mois et retrouvé à 3 ans ; la notion d'une infection urinaire à un

mois et d'une polydipsie évoluant depuis l'âge de 2 ans environ. On peut donc conclure que la néphropathie est nettement antérieure à l'âge de 2 ans 10/12, et qu'il existe de fortes suspicions pour penser qu'elle évolue depuis les premiers mois de la vie.

3/- Cette néphropathie a évolué de façon chronique, puisque l'on possède une observation s'étalant sur 10 ans.

4/- Elle a été dominée pendant plusieurs années par une symptomatologie tubulaire, représentée initialement à 3 ans par un défaut de concentration avec polyurodipsie, et qui, à 9 ans, s'est aggravé et enrichi d'une acidose hyperchlorémique ayant nécessité un apport permanent de bases tampons. Le retard pondéro-statural, que l'on peut qualifier de nanisme rénal et qui a été noté dès le début, peut être intégré dans ce cadre. Il s'est accompagné, à l'âge de 9 ans, d'une ostéodystrophie modérée qui s'est accentuée à 11 ans.

Ainsi, la symptomatologie glomérulaire a longtemps été au second plan. Très discrète à l'âge de 3 ans (azotémie # 0,5-0,6 g/l, clearance de la créatinine = 77 ml/min./1,73 m2), elle est devenue plus appréciable à 9 ans (azotémie # 1 g/l, clearance de la créatinine 44 ml/min./1,73 m2).

C'est à l'âge de 9 ans, donc après 6 ans au moins d'évolution, que sont survenus les stigmates d'une insuffisance rénale globale, mais relativement modérée, qui va ensuite s'aggraver pour aboutir à l'insuffisance rénale terminale à 13 ans.

5/- Les anomalies urographiques décelées à 3 ans sont :

- une asymétrie du volume des reins avec petit rein gauche ;

- des modifications morphologiques caliciellles droites avec légère dilatation des terminaisons calicielles.

6/- L'aspect anatomique est celui d'une néphrite tubulo-interstitielle avec atteinte glomérulaire secondaire.

7/- Certains points sont importants à considérer :

- l'absence d'élément familial connu ;

- l'absence d'hypertension artérielle, de syndrome néphrotique, de signes tubulaires proximaux (diabète glucophospho-aminé) ;

- l'existence de deux épisodes d'infection urinaire : l'un à 1 mois, l'autre à 2 ans 10/12. Tous deux ont été rapidement régressifs. Il est même étonnant que, quinze jours après le début du deuxième épisode, aucun stigmate de cette infection n'ait pu être retrouvé, ne serait-ce que sous la forme d'une leucocyturie pathologique.

8/- Cette néphropathie, enfin, s'accompagne d'une encéphalopathie non évolutive de nature indéterminée avec débilité mentale modérée.

B)- De l'étude étiologique.

On retient surtout des éléments négatifs.

1/- La note tubulaire dominante pendant de nombreuses années, l'aspect histologique ont permis d'éliminer les affections glomérulaires acquises ou congénitales et les néphropathies d'origine vasculaire.

2/- En effet, l'aspect anatomique, sans pour autant donner une solution étiologique, oriente les recherches vers les causes des néphrites tubulo-interstitielles.

a)- L'absence de commémoratif, le début sûrement précoce, l'allure évolutive sur un mode d'emblée chronique éliminent une cause toxique. En effet, les épisodes aigus initiaux à type de déshydratation aiguë n'ont jamais évoqué une pathologie toxique. Dans ce cadre, il faut remarquer que l'on

n'a pas la notion de prise de substances médicamenteuses ou toxiques durant la grossesse.

b)- Aucun argument n'a été retrouvé pour une affection métabolique connue. L'absence de caractère familial plaide d'emblée contre ce type étiologique.

Le caractère de la néphropathie sans néphrocalcinose, sans syndrome de Toni-Debré-Fanconi, l'absence de cristaux sur les coupes histologiques rénales permettent d'éliminer oxalose et cystinose.

L'absence de signe hépatique et neurologique, le type de la néphropathie sont contre une maladie de Wilson. De même, tyrosinose et glycogénose sont éliminées par le type de la néphropathie et l'absence d'atteinte hépatique.

Etant donné l'association à une encéphalopathie et l'hyperuricémie, on peut évoquer une hyperuricémie congénitale. Mais le caractère modeste de l'hyperuricémie, l'absence d'hyperuraturie marquée, le sexe féminin surtout éliminent cette possibilité.

c)- L'absence d'hypokaliémie, d'hypercalcémie et d'hypercalciurie élimine les hypokaliémies chroniques idiopathiques, les hypercalcémies idiopathiques ou secondaires, les hypercalciuries idiopathiques.

L'acidose hyperchlorémique est survenue de façon nettement secondaire, et il n'y a jamais eu ni de néphrocalcinose, ni d'hypercalciurie, ni d'hyperkaliurie avec hypokaliémie, ce qui élimine une acidose tubulaire chronique idiopathique.

d)- En fait, deux diagnostics ont été évoqués :

- une pyélonéphrite d'origine bactérienne,
- une malformation rénale.

La notion de deux épisodes d'infection urinaire conduit naturellement à évoquer le diagnostic de pyélonéphrite bactérienne. L'hypotonie cali-

cielle droite et le petit rein gauche peuvent renforcer cette hypothèse.

Toutefois, les infections urinaires n'ont été que passagères et ont rapidement cédé au traitement anti-infectieux ; il peut même planer un certain doute sur leur authenticité. L'absence de toute infection urinaire entre 3 ans et 9 ans plaide contre le diagnostic de pyélonéphrite chronique. Une question reste posée : Cette néphropathie est-elle une séquelle d'une pyélonéphrite aiguë ?

Même dans le cadre de cette hypothèse, l'aspect anatomique est très différent de ce que l'on observe habituellement dans les pyélonéphrites; en effet, l'atteinte est ici diffuse, on ne retrouve pas l'aspect habituel des pyélonéphrites avec alternance de zones saines et de zones atrophiques et inflammatoires ayant une disposition radiée ou sous-capsulaire. Cette restriction se trouve tempérée du fait de la nature biopsique de l'examen anatomique, encore qu'il s'agisse d'un prélèvement large par biopsie chirurgicale.

Au total, si cette étiologie reste peu probable, de sérieuses réserves doivent être posées.

- Ces éléments contradictoires se retrouvent lorsqu'on évoque une malformation rénale. Toutefois, qu'il y ait eu ou non pyélonéphrite, l'image urographique a permis d'éliminer une uropathie obstructive, bien que l'on ne possède pas d'exploration urologique. Cette lacune est plus gênante pour éliminer un reflux, encore que les dilatations calicielles droites soient très modestes et surtout très localisées. Seule une association malformative comme une dysplasie pourrait être évoquée à la rigueur.

En effet, cette anomalie calicielle peut évoquer une hypoplasie, d'autant qu'il existe un petit rein à gauche, que le début de la néphropathie est très précoce, qu'il y a eu des épisodes infectieux d'allure épiphénoménale.

Les hypoplasies simples étant d'emblée

éliminées, on pense à une hypoplasie avec dysplasie ou à une hypoplasie oligo-néphronique.

Mais si ces diagnostics sont compatibles avec la clinique, l'aspect anatomique les élimine formellement. Une réserve doit être formulée sur le fait que la biopsie est chirurgicale et n'intéresse à ce titre que la corticale.

3/- Ces recherches étiologiques restant négatives ou pour le moins non concluantes, on peut évoquer une néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique, la néphronophtise étant d'emblée éliminée sur l'absence de caractère familial, alors qu'il existe une fratrie de quatre enfants.

Les éléments qui plaident en sa faveur sont :

- l'allure évolutive avec prédominance initiale du trouble de la concentration et survenue retardée de l'insuffisance rénale globale qui aboutit à une issue fatale à 13 ans ;

- l'absence d'hypertension artérielle ;

- l'existence d'une anémie, d'un nanisme avec ostéodystrophie.

Certains éléments plaident contre :

- la notion d'infection urinaire ;

- l'asymétrie du volume des deux reins avec petit rein gauche ;

- les dilatations calicielles droites ;

- le fait que l'on n'ait pas éliminé formellement un reflux ou une dysplasie.

Certains éléments sont discutables :

- le caractère retardé de l'affection est très douteux. Certes, la néphropathie a été découverte de façon certaine après un intervalle libre de 2 ans 10/12, mais de nombreux arguments sont en faveur d'un début plus précoce et même dès les premiers

mois de la vie ;

- l'aspect histologique lui-même ne peut être intégré sans arrière-pensée dans le cadre des néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques. Certes, l'atteinte est diffuse et tubulo-interstitielle avec épaississement des vitrées des tubules dilatées, encore qu'il soit très discret, mais l'existence d'un foyer très atteint avec lésions par ailleurs moins importantes est inhabituelle dans ce type d'affection.

- l'association à une débilité n'est pas habituelle non plus, mais a déjà été signalée dans le cadre des malformations accompagnant ces néphropathies.

Cette observation illustre donc bien les difficultés diagnostiques dans ce type de néphropathie. Il est en particulier difficile d'éliminer formellement les infections urinaires bactériennes, source de pyélonéphrite, qui peuvent évoluer à minima et passer inaperçues. L'erreur pouvant être commise dans l'autre sens : rapporter à une infection urinaire les lésions de pyélonéphrites, alors que l'on connaît les difficultés techniques de l'examen des urines chez les nourrissons. Dans le cas de Véronique, l'existence d'infections urinaires possibles avant 3 ans ne permet donc aucune conclusion formelle.

o

o o

OBSERVATION N° 5 - BIG... Christian

Garçon, hospitalisé dans le Service du Professeur LAPLANE, du 3-4-1964 au 2-7-1964, de 2 mois à 5 mois, et du 26-9-1966 au 1-10-1966, à 2 ans 8/12. Il sera suivi jusqu'à 3 ans 5/12, pour une néphropathie chronique découverte à 2 mois devant des vomissements et un mauvais développement pondéro-statural.

I - ANTECEDENTS.

- Il n'existe aucun élément familial ; les parents sont bien portants et non consanguins. Christian est le deuxième enfant d'une famille de deux. Sa soeur, âgée de 2 ans en 1964, est bien portante.

- Christian est né le 24-1-1964 au terme d'une grossesse normale. PN = 3 kg.300. L'accouchement a été normal avec présentation céphalique.

- Jusqu'à l'âge de 2 mois, on ne signale aucun trouble ; cependant, la courbe de croissance est médiocre, puisque la reprise du poids de naissance ne se fait qu'à 1 mois ½ et qu'à 2 mois il pèse 3 kg.860.

Des vomissements avec anorexie, survenue 48 h. auparavant, motivent l'hospitalisation.

II - A L'ENTREE A L'HÔPITAL, le 3-IV-1964, à 2 mois.

1)- Cliniquement :

Deux éléments : - une hypotrophie staturale,
- un syndrome polyurodipsique.

= L'hypotrophie staturale est nette : Taille 51 cm (soit - 3 DS/âge), avec un âge osseux et un squelette d'aspect normaux. P = 3 kg.800, normal

pour la taille, - 3 DS/âge ; PC = 38 cm. Il n'y a pas de syndrome dysmorphique, tout au plus note-t-on des oreilles peut-être un peu basses, une hernie inguinale bilatérale, une petite hernie ombilicale.

= Le syndrome polyuro-dipsique est discret, sinon absent, la diurèse journalière étant de 250 à 300 ml et les besoins hydriques de 700 ml/j.

= T.A. = 5 de maxima. L'état d'hydratation est médiocre, avec langue un peu sèche.

= Le reste de l'examen est négatif, notamment les fosses lombaires sont libres. Le rein droit est palpé, il est de volume normal. L'examen abdominal est normal ; il n'y a pas de globe vésical, ni de masse anormale. Les organes génitaux externes sont normaux, le jet urinaire normal.

2)- Biologiquement,

existe un syndrome d'insuffisance rénale globale avec

- Hyperazotémie = 1,25 g/l, baisse de l'urée urinaire = 9 g/l, 1,8 g/24 h.

- Hyperchloronatrémie sans hémoconcentration évidente : natrémie 148 mEq/l, chlorémie 111 mEq/l, hématocrite 30 %, protidémie 65 g/l.

- Légère acidose métabolique d'origine rénale. RA = 11 mEq/l, pH urinaire à 6,3. S'y associe une hyperkaliémie à 5,8 mEq/l.

- Phosphorémie (50 mg/l) et calcémie (104 mg/l) sont normales, mais augmentation des phosphatases alcalines à 28 U.B.

- Discrète anémie. G.R. = 3.200.000 sans dystrophie érythrocytaire ni thrombopénie.

- Les examens urinaires objectivent une hématurie microscopique discrète. Hématies/minute = 10.725, sans hyperleucocyturie (leucocytes/min. = 65), une protéi-

nurie modérée à 0,35 g/l - 0g.1/24 h., une calciurie basse = 0,6 à 1 mg/kg/24 h., une hyposténurie : densité urinaire = 1.005.

Les signes négatifs étant l'absence de cylindrurie, de méliturie, de cristallurie et d'infection urinaire (culots urinaires normaux, urocultures négatives), ionogramme urinaire normal en régime normal avec apport sodé de 3 mEq/kg/j. à 4 mEq/kg/j. :
Sodium = 6,5 mEq/j. # 1,7 mEq/kg/j.,
Chlore = 13 mEq/j. # 3,2 mEq/kg/j.,
Potassium = 7 mEq/j. # 1,7 mEq/kg/j.

Au total : Découverte à 2 mois, à l'occasion de troubles digestifs et d'une hypotrophie staturale, d'une insuffisance rénale globale.

III - L'EVOLUTION A L'HÔPITAL, DE 2 MOIS à 5 MOIS,

confirme cette insuffisance rénale et permet d'éliminer les causes habituelles des néphropathies de cet âge.

1)- Cliniquement :

- Le déficit statural va s'accuser. T à 5 mois = 56,5 cm (- 4 DS). Ce nanisme est harmonieux, mais le déficit pondéral est encore plus important, la prise de poids pendant les 3 mois n'étant que de 300 g. P à 5 mois = 4 kg (- 4 DS/âge, et - 15 % par rapport à la taille selon les abaques de Scholler).

- Le syndrome polyurodipsique se précise, la diurèse variant entre 300 et 400 ml/j., les besoins hydriques de 800 à 1.000 ml/j. La supplémentation hydrique de 200 à 300 ml/j. permet la disparition des poussées fébriles éphémères inexpliquées au début de l'hospitalisation.

- T.A. = 8/5, stable à plusieurs examens.

- Par ailleurs, on note une pâleur. Le développement psycho-moteur apparaît normal et en parti-

culier la vision et l'audition.

- Les vomissements persistent, mais sont moins fréquents ; on élimine une anomalie digestive par un transit oesophago-gastro-duodénal, et un transit du grêle qui sont normaux.

2)- Biologiquement :

L'insuffisance rénale va persister, malgré une hydratation correcte, avec :

- Hyperazotémie variable entre 0,40 g/l et 1,60 g/l (moyenne 0,90 g/l). L'élimination uréique urinaire journalière reste faible (1,55 à 4,5 g/j., 15 à 10,5 g/l). La créatininurie est aussi diminuée (100 mg/j.), mais la créatininémie normale (18 mg/l).

- Légère tendance à l'acidose métabolique. pH sanguin = 7,20. RA = 14,2 mEq/l, chlorémie 103 à 112 mEq/l, défaut d'acidification des urines (pH = 5,9 à 7). Toutefois, cette acidose reste peu préoccupante et ne nécessite pas l'apport de bases tampons.

- Disparition de l'hyperkaliémie initiale, K = 5 mEq/l., avec kaliurie de 12 mEq/24 h. (# 3 mEq/kg/24 h.) à interpréter en fonction de l'acidose.

- Disparition de l'hypernatrémie. Na = 140 mEq/l et même tendance à l'hyponatrémie en régime désodé (apport de Na = 4 mEq/j. = 1 mEq/kg/j.). Natrémie = 133 mEq/l. Ceci avec apparition de vomissements, d'une chute de poids de 120 g, alors que la diurèse se maintient entre 250 et 420 ml/j. Parallèlement, la natriurèse oscille entre 13 et 4,3 mEq/j., soit 3,3 à 1 mEq/kg/j. ; on peut donc, grâce à cette épreuve de régime désodé, affirmer un léger syndrome de perte de sel. Un test de Thorn normal a éliminé une origine surrénalienne,

- Protidémie toujours normale = 70 g/l.

- Disparition de l'anémie après traitement par

le fumarate ferreux. G.R. = 4.700.000, Hb = 85 %. Acide folique sérique = 8 µg/l (normal), réticulocytes = 2,4 %.

- Les examens répétés d'urines objectivent la persistance d'une albuminurie constante mais minime et d'une hématurie microscopique qui toutefois va diminuer progressivement :
Albuminurie : 0,35 à 0,24 g/l (0,20 à 0,05 g/j.);
Hématies/minute = 9.820 à 2.195 ;
Cylindrurie = 0 ;
Culots urinaires normaux ; urocultures négatives.

- Absence de méliturie et de cristallurie.

- Chromatographie des acides aminés urinaires normale avec azote total = 700 mg/j., azote aminé = 8,25 mg/j., rapport A/T = 1,18 %, présence de glutamine, sérine et glycine.

- Du point de vue fonctionnel, on objective une diminution importante de la filtration glomérulaire ; la clearance de la créatinine endogène est de 20 ml/min./1,73 m2. Il existe un important défaut de concentration. La densité maxima atteinte en restriction hydrique est de 1.008 à 1.009. Il existe également un défaut de dilution (1.004 à 1.006). Il y a donc isosténurie. L'épreuve de la phénolsulfone-phtaléine à interpréter en fonction de la polyurie objective un important défaut d'excrétion (élimination urinaire de 1,2 % à 15 minutes, 0,6 % à 100 minutes, élimination totale = 1,8 %).

- Une radio des reins sans préparation montre l'absence de calcifications et d'ombre rénale visibles.

- Les explorations urologiques objectivent l'intégrité du bas appareil. La cystographie est normale, il n'y a pas de reflux. L'uréthrographie est normale.

- La lombotomie exploratrice droite révèle un

rein d'aspect sensiblement normal, un peu petit. Le parenchyme a un aspect normal, de même que les voies excrétrices. Une biopsie rénale est pratiquée (27-5-1964 à 4 mois).

L'enfant sort du Service le 2-VII-1964, à 5 mois, avec une supplémentation hydrique journalière de 250 ml et 1.200 U/j. de vitamine D.

Au total : Cette insuffisance rénale a débuté à 2 mois ; elle est d'allure globale mais modérée avec nanisme, hyperazotémie, discrète acidose, discrète hématurie microscopique et albuminurie fruste, petit syndrome de perte de sel, perturbation nette des épreuves fonctionnelles tubulaires et glomérulaires, mais l'élément dominant la symptomatologie est le syndrome polyurodipsique. Une uropathie du bas appareil a été éliminée.

IV - LA SURVEILLANCE EN AMBULATOIRE, de 5 mois à 2 ans 8/12, va confirmer les éléments déjà recueillis.

1)- Cliniquement :

- Le syndrome polyurodipsique s'accuse, la supplémentation hydrique journalière doit être de 500 ml à 1 an, de 1.500 ml à 2 ans ; l'enfant doit se lever 3 à 4 fois chaque nuit pour boire. La diurèse est de 600 ml/j. à 1 an, de 1.000 ml/j. à 2 ans. Les densités urinaires oscillent entre 1.002 et 1.010.

- Le déficit statural reste identique avec croissance régulière, la taille se maintenant entre -3 et -4 DS. T = 65 cm à 1 an 3/12, 77 cm à 2 ans. La prise pondérale est régulière, en rapport avec la taille. P = 6 kg.260 à 1 an 3/12, 8 kg.750 à 2 ans (soit - 3 DS/âge, - 5 %/T).

- Malgré une prophylaxie régulière par 1.000 à 2.000 U. de vitamine D/j., un rachitisme est noté cliniquement à 1 an 3/12 avec hypocalcémie à 79 mg/l, phosphorémie = 35 mg/l, augmentation des phosphatases

alcalines = 45 U.B., calciurie entre 2 et 2,6 mg/kg/24 h. Il est traité par 600.000 U. de vitamine D.

- Le développement psycho-moteur apparaît médiocre jusqu'à 14 mois ; s'il se tient assis, la station debout est impossible ; le langage est réduit à des gazouillis ; le début de la marche ne se fait qu'à 18 mois. A 2 ans, la marche est normale, le langage est réduit à deux mots ; il commence à boire et manger seul.

- A l'occasion d'une rhino-pharyngite fébrile, survient, à 2 ans, une crise convulsive généralisée tonico-clonique avec perte de connaissance, que l'on a considérée comme crise convulsive hyperpyrétique. Cette crise restera isolée. Les examens neurologiques ultérieurs n'ont objectivé aucun signe neurologique. Un électro-encéphalogramme pratiqué deux mois après cette crise a objectivé un tracé spontané instable, ample et pointu. La somnolence présente une allure nettement paroxystique. Dans le sommeil, il survient de nombreuses bouffées d'ondes lentes généralisées paroxystiques. La S.L.I. est sans effet.

2)- Biologiquement :

- L'azotémie est très variable, entre 0,55 et 1,50 g/l, avec urée urinaire de 5 g/l à 6 g/l (5 g/24 h. à 3,7 g/24 h.).

- Sous supplémentation hydrique et en régime normosodé, il n'y a pas de désordre électrolytique : ionogrammes sanguins normaux, natriurèse de 2,5 à 5 mEq/kg/24 h., kaliurèse de 1,6 à 3,2 mEq/kg/j.

- La discrète acidose hyperchlorémique persiste. RA = 15 mEq/l ; pH urinaire = 6,3 à 6 ; Cl = 107 à 117 mEq/l.

- Dans les urines : albuminurie quasi permanente : 0,3 à 0,15 g/l (0,3 à 0,09 g/24 h.), disparition de l'hématurie microscopique, hématies/minute = 200 à 800. Confirmation de l'absence d'infection urinaire

et de leucocyturie à de nombreux contrôles. Calciurie entre 2,6 et 2 mg/kg/24 h.

Au total, cette période est dominée par :

a- l'importance du syndrome polyuro-dipsique qui reste l'élément dominant, alors que les autres signes biologiques d'insuffisance rénale ont tendance à diminuer ;

b- l'apparition d'un rachitisme, malgré la prophylaxie vitaminique, a été considérée comme étant une complication de l'insuffisance rénale ;

c- un développement psycho-moteur médiocre.

V - L'HOSPITALISATION A 2 ANS 8/12 (26-IX au 1-X-1966) va confirmer et préciser ces éléments.

1)- Cliniquement :

- Taille 81 cm (- 3 DS). Poids 9 kg (- 3DS/âge) - 15 % par rapport à la taille, selon les abaques de Scholler.

L'âge osseux est de 26 mois ± 6, donc entre l'âge statural (18 mois) et l'âge réel (32 mois).

La radio du squelette montre une discrète ostéoporose métaphysaire (surtout nette aux genoux). Le liseré dense qui souligne les métaphyses est considéré comme un stigmate de rachitisme guéri ; le rapport cortico-diaphysaire est normal, de même que la densité des diaphyses.

- Le syndrome polyuro-dipsique reste identique: diurèse de 1.000 ml/j., densités urinaires = 1.010, supplémentation hydrique = 1.500 ml/j.

- T.A. = 11/6.

Fond d'oeil et volume du coeur à la radio sont normaux.

- La débilité est certaine, mais modérée.

Le QD calculé à 60 semble minimisé du fait du

caractère opposant de l'enfant au moment de l'examen.

L'examen neurologique est toujours normal. Périmètre crânien normal.

L'électro-encéphalogramme est semblable à celui fait à l'âge de 2 ans ; il est seulement légèrement plus rapide.

2)- Biologiquement :

- Azotémie entre 0,73 et 1,22 g/l ; urée urinaire 6 g/l, 4,8 g.24 h., avec hyperuricémie à 56 et 74 mg/l d'origine rénale, car l'uricurie est basse (150 mg/24 h.).

- Aucun trouble électrolytique à l'ionogramme sanguin, absence d'acidose (pH sang = 7,35, RA = 15 mEq/l, pH urinaire = 7). Phosphorémie et calcémie normales, mais phosphatases alcalines restant élevées (36 U.B.). La protidémie (71 g/l), l'électrophorèse des protéines sériques sont normales (albumine 60 %, globulines α1 5 %, α2 10 %, β 11 %, γ 14 %), de même que lipidémie (5,85 g/l) et cholestérolémie (2,10 g/l). Absence d'anémie. A l'immunoélectrophorèse des protéines sériques : légère hyper-α2, hypersidérophilinémie, hypo γG modérée).

- Dans les urines : albuminurie = 0,30 g/l/24 h., hématies/minute = 1.220 ; leucocytes/minute = 0. Calciurie et ionogramme urinaires normaux. Mais hyperphosphaturie à 68 mg/kg/24 h. Absence d'infection urinaire, de méliturie, de cylindrurie. Chromatographie des acides aminés urinaires normale avec rapport $\frac{AA}{AT}$ = 1,8 %.

- Les épreuves fonctionnelles confirment cette amélioration de la situation :

. L'épreuve de Volhard objective un défaut isolé de la concentration (1.010), alors que la dilution est normale (1.002). La clearance de la créatinine endogène à 67 ml/min./1,73 m2 confirme l'amélioration de la filtration glomérulaire.

. Par contre, l'épreuve au chlorhydrate d'arginine doit être interrompue du fait de l'apparition d'une acidose avec pH sanguin passant de 7,35 à 7,09 et RA de 15 à 8 mEq/l ; elle prouve que le défaut d'acidification persiste.

Au total :

- Le déficit des fonctions tubulaires avec défaut de concentration et d'acidification apparaît être l'élément dominant, alors que les fonctions glomérulaires se sont améliorées considérablement. L'anomalie majeure reste le défaut de concentration des urines ; l'albuminurie, l'hyperazotémie, le défaut d'acidification étant au deuxième plan.

- L'existence d'une débilité modérée n'a pas reçu d'explication étiologique.

Ces différentes données sont encore confirmées par l'évolution, Christian ayant été revu en consultation à l'âge de 3 ans 5/12 avec le même déficit statural (- 3 DS), le même déficit de l'âge osseux (2 ans 7 mois) avec squelette normal, non hypertendu, et ayant le même syndrome polyurodipsique avec énurésie. Biologiquement, avec une azotémie à 1,20 g/l, uricémie 73 mg/l, ionogramme sanguin, phosphorémie et calcémie normaux, albuminurie à l'état de trace.

On a pu savoir que son médecin traitant, en Juin 1969, à l'âge de 5 ans 2/12, avait constaté une insuffisance rénale bien tolérée cliniquement et une accentuation du déficit statural.

VI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE (Dr. J.-L. FONTAINE).

Biopsie rénale chirurgicale du 27-5-1964 (4 mois). Les préparations examinées contiennent 14 glomérules. Douze d'entre eux sont normaux. Dans un autre, le floculus est rétracté et l'espace intercapsulo-floculaire est dilaté ; sur certaines préparations d'ailleurs, le floculus n'est pas visible. Enfin, dans le dernier glomérule examiné, les cellules épithéliales

du floc.ulus sont disposées en couronne, aspect identique à celui des glomérules incomplètement matures du nouveau-né.

Les tubes sont le siège d'une dilatation très importante et diffuse. Ces dilatations tubulaires concernent essentiellement les tubes contournés distaux, les tubes contournés proximaux ayant des calibres proches de la normale. L'épithélium tubulaire est tantôt normal, tantôt aplati. Certaines cellules épithéliales sont arrondies et un peu turgescentes. La vitrée n'est pas épaissie.

Le tissu interstitiel contient des éléments inflammatoires mononucléés siégeant surtout au voisinage des tubes les plus dilatés ; cet infiltrat est dans l'ensemble discret, de même que la fibrose qui existe dans ces mêmes zones.

Les vaisseaux sont normaux. La recherche de cristaux en lumière ordinaire et en lumière polarisée a été négative.

Au total, il existe sur les préparations examinées des lésions de néphrite tubulo-interstitielle.

VII - CONCLUSIONS.

1)- De l'étude sémiologique.

- Garçon suivi de l'âge de 2 mois à 3 ans 5 mois pour une néphropathie chronique, non familiale en apparence, dominée cliniquement par un syndrome polyurodipsique et anatomiquement par des lésions de néphrite tubulo-interstitielle.

a)- Le début apparent s'est fait à 2 mois. Les signes d'appel ont été des troubles digestifs (anorexie, vomissements).

En fait, le début réel semble antérieur, comme en témoignetla mauvaise croissance pondérale dès le début de la vie et non expliquée par une autre étiologie, le retard statural noté d'emblée à 2 mois.

Quoi qu'il en soit, ce début est extrêmement précoce.

b)- La sémiologie initiale comportait des signes d'insuffisance rénale globale, qui doivent être interprétés en fonction du mauvais état d'hydratation:

- nanisme, polyurodipsie, avec défaut de concentration ;
- hyperazotémie entre 0,40 et 1,60 g/l ;
- discrète acidose, hématurie microscopique minime et rapidement régressive, albuminurie permanente < 1 g/24 h., sans syndrome néphrotique, discret syndrome de perte de sel, perturbation importante de toutes les épreuves fonctionnelles.

c)- L'évolution sur 3 ans a permis de dégager la notion d'une prédominance des signes tubulaires distaux, alors que les stigmates d'insuffisance glomérulaire devenaient plus modérés.

Ce syndrome tubulaire distal est essentiellement représenté par le syndrome polyurodipsique en rapport avec le défaut de concentration (concentration maximum 1.010).

Il s'y associe :

. un défaut d'acidification qui, à 3 ans, ne peut être dépisté que par l'épreuve d'acidification ;
. des troubles du développement squelettique avec nanisme, ostéodystrophie, rachitisme, retard de l'âge osseux ;
. un syndrome de perte de sel discret, car uniquement démasqué en régime désodé ;
. une albuminurie permanente, mais modérée (0,3 à 0,09 g/24 h.).

Il n'y a jamais eu de signes tubulaires proximaux en dehors d'une phosphaturie élevée (68 mg/kg/24 h.), mais qui n'a été notée qu'une fois en 3 ans.

La symptomatologie glomérulaire a eu tendance à s'effacer, puisque la clearance de la créatinine endogène est passée de 20 ml/min./1,73 m2 à 5 mois,

à 67 ml/min./1,73 m2 à 2 ans 10/12, et que l'azotémie s'est maintenue à 1 g/l environ. On doit donc souligner la relative tolérance de cette néphropathie avec survie au-delà de 5 ans après un début précoce préoccupant.

d)- Quelques éléments sont importants à noter:

- l'absence de toute infection urinaire, d'hypertension artérielle, d'anémie ;

- l'absence de facteur familial, encore que la fratrie soit limitée et que les membres de la famille n'ont pu être examinés, d'où certaines restrictions ;

- l'association à une encéphalopathie avec débilité (QD ≠ 60) et sans signe neurologique, dont l'étiologie paraît congénitale ; mais les recherches dans ce sens sont trop parcellaires pour que l'on puisse valablement conclure.

e)- A l'âge de 4 mois, l'aspect anatomique est celui d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique, sans atteinte glomérulaire ni vasculaire. La lésion la plus importante est la dilatation tubulaire.

2)- Les recherches étiologiques ont été orientées par ce type histologique, mais aussi par l'allure évolutive avec début très précoce.

a)- Le début précoce s'est apparemment fait sur un mode aigu, puisque les troubles apparus brusquement se sont amendés par la suite.

On peut donc évoquer une pathologie toxique, mais il n'existe aucun commémoratif, et à ce propos nous n'avons pas la notion de prise de substances toxiques ou médicamenteuses durant la grossesse. L'absence de réduction de la diurèse, d'anémie, de gros reins, d'hématurie nette, de cylindrurie vient encore à l'encontre de cette hypothèse. Tout ceci ne peut être formel et l'on connaît la possibilité de passage à la chronicité de certaines néphropathies toxiques, dues notamment à certains antibiotiques.

L'absence de fièvre initiale et de troubles associés écarte la possibilité d'une complication rénale d'une maladie infectieuse.

Le caractère stérile des urines, sans leucocyturie, a permis d'écarter une pyélonéphrite d'origine bactérienne, cause la plus fréquente de ces états à cet âge. Les nombreux examens urinaires, le recul de 3 ans d'observation, l'absence de cause favorisante, le caractère diffus de l'atteinte histologique sans alternance de zones saines et pathologiques permettent de rejeter cette étiologie.

Le début aigu doit faire discuter une étiologie vasculaire, qui à cet âge peut prendre des aspects trompeurs.

Non pas une thrombose des veines rénales, du fait du bon pronostic immédiat, de l'absence d'oligo-anurie, de choc, de gros rein, d'hématurie ou de syndrome néphrotique ; mais plutôt une thrombose artérielle ou artériolaire rénale, qui peut se passer du tableau dramatique classique (anurie, collapsus, hématurie...) et prendre des formes trompeuses. La discrète hématurie initiale, l'allure régressive des troubles peuvent l'évoquer. En fait, l'absence de contexte (cardiopathie congénitale, syndrome infectieux) et surtout le type de l'atteinte histologique avec intégrité des vaisseaux et des glomérules permettent d'écarter cette possibilité, au même titre qu'un syndrome néphro-anémique pour lequel il n'existe aucun argument clinique (absence d'anémie hémolytique).

b)- Compte tenu de certaines réserves, les causes de néphropathies aiguës pouvant passer à la chronicité étant écartées, notamment du fait d'un début réel sûrement antérieur à cette brusque décompensation, on doit discuter les causes de néphropathies chroniques à début précoce.

- Les uropathies malformatives ont été éliminées ici sur l'absence d'infection urinaire, sur le caractère négatif des explorations par voie basse. Mais celles-ci sont limitées à une cystographie et à une uréthrographie, si bien que du fait de l'impossi-

bilité de l'UIV, on est dans l'ignorance complète de l'état des voies excrétrices hautes. Certes, l'exploration chirurgicale à droite, lors de la biopsie, a permis de constater que les voies excrétrices étaient normales de ce côté, mais étant donné le caractère parcellaire de cette exploration, on ne peut conclure de façon formelle.

- L'existence de reins plutôt petits (exploration chirurgicale) élimine une maladie polykystique rénale.

- L'histologie permet d'exclure la possibilité d'une hypoplasie avec dysplasie ou une hypoplasie oligo-néphronique, bien que la symptomatologie clinique puisse cadrer avec cette hypothèse. Une restriction doit être apportée du fait du caractère localisé de la biopsie chirurgicale qui intéresse surtout la corticale.

c)- Bien que l'enquête soit incomplète, il semble que l'on puisse écarter la possibilité de maladies métaboliques connues, contre lesquelles plaide d'emblée l'absence de caractère familial.

Ainsi, oxalose et cystinose ont été éliminées sur l'absence de théraurismose cystinique ou oxalique décelable sur les préparations histologiques rénales, l'absence de lithiase, de néphrocalcinose, de syndrome de Toni-Debré-Fanconi. Mais la recherche de cristaux dans la moelle osseuse et la cornée, le dosage de l'oxalurie et de la cystine intraleucotytaire n'ont pu être effectués ; l'étude anatomique n'a porté que sur un fragment du cortex rénal.

L'association de cette néphropathie chronique à une débilité a fait envisager, chez ce garçon, une encéphalopathie avec hyperuricémie, d'autant que l'uricémie était augmentée (56 à 74 mg/l) ; mais il n'y a pas d'hyperuraturie nette (150 mg/24 h., soit 15 mg/kg/24 h.). L'hyperuricémie a été considérée comme une conséquence de l'insuffisance rénale.

L'absence de leurs signes cliniques ou biologiques fondamentaux a fait éliminer une maladie de Wilson, une glycogenèse, une tyrosinose, toutes les causes de néphrocalcinose, un syndrome d'Alport, une hypercalcémie idiopathique, une hypokaliémie chronique idiopathique.

L'acidose hyperchlorémique et le syndrome de perte de sel observés chez Christian sont trop modestes et à l'arrière-plan de la symptomatologie, pour que l'on puisse évoquer un pseudo-hypominéralocorticisme ou une acidose tubulaire chronique idiopathique.

d)- Dans la mesure où cette enquête étiologique est négative, compte tenu d'un certain nombre de restrictions, on est amené à essayer de classer cette observation dans le cadre des néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques, la néphronophtise étant éliminée sur l'absence de caractère familial.

Certes, l'aspect histologique, l'absence d'autres causes, l'importance du syndrome polyuro-dipsique par défaut de concentration qui domine la symptomatologie clinique, le nanisme, l'absence d'hypertension artérielle, l'existence de petits reins, la gravité de l'allure évolutive sont des éléments habituellement observés dans cette néphropathie. Mais, le début est ici trop précoce, sans notion d'intervalle libre net entre la naissance et les premiers signes cliniques, et comporte d'emblée des signes d'insuffisance glomérulaire ; l'évolution ne s'est pas faite vers l'aggravation, mais au contraire vers une certaine amélioration, excepté le défaut de concentration ; on ne peut enfin éliminer formellement certaines étiologies, notamment dans le cadre des malformations rénales.

L'impression d'ensemble ne peut faire suspecter qu'une néphropathie d'origine congénitale. Les éléments rassemblés dans cette observation ne permettent pas de conclusions plus précises.

o

o o

OBSERVATION N° 6 - BEL... Benoist

Le jeune Benoist est adressé le 24-IV-1968, à 1 an 1/12, dans le Service du Professeur LAPLANE, pour insuffisance rénale globale d'apparition récente. Il restera hospitalisé jusqu'au 24-XII-1968 (1 an 9/12).

I - ANTECEDENTS.

- C'est le troisième enfant d'une famille de trois. Au moment de son hospitalisation, ses soeurs âgées de 18 ans et 14 ans sont apparemment bien portantes, de même que son père et sa mère âgés de 44 et 45 ans. Ses parents ne sont pas consanguins. On ne retrouve aucune notion d'affection rénale chez les ascendants.

- Benoist est né à terme le 7-III-1967, par présentation céphalique. PN = 3 kg.400. La grossesse avait été strictement normale. On ne relève aucune notion de prise de toxique ou de maladie infectieuse durant celle-ci.

- Les développements pondéro-statural et psycho-moteur ont été normaux jusqu'à l'âge d'un an. On note dans les antécédents une diarrhée aiguë brève à deux mois, sans déshydratation. BCG et vaccination antivariolique ont été effectués avant l'âge d'un an.

- Aucun symptôme pouvant évoquer une affection rénale n'est retrouvé jusqu'à un an ; il n'y a, en particulier, aucune notion d'infection urinaire, de fièvre inexpliquée, de polyurodipsie ou d'albuminurie.

- A un an, on découvre de façon fortuite, à l'occasion d'un épisode fébrile inexpliqué ayant duré trois jours, une albuminurie discrète.

- En dehors de cet élément, le début apparent

de la néphropathie semble s'installer de façon brutale en Avril 1968, à 1 an ½. Après une période de 3 jours marquée par une soif intense, apparaissent des vomissements. Benoist perd ainsi en 4 jours 800 g (soit une chute de poids de 10 % environ) et fait une crise convulsive apyrétique.

Il est alors hospitalisé dans le Service du Dr. MATET, au Centre hospitalier d'Orléans. On constate à son entrée des signes de déshydratation sans collapsus (P = 8 kg.830). Les signes biologiques marquants sont une hyperazotémie, une hyperkaliémie, une acidose métabolique et une hypocalcémie. Hématocrite 33 %, RA = 8 mEq/l, Cl = 109 mEq/l, Na = 130 mEq/l, K = 8,7 mEq/l, azotémie = 3,30 g/l, calcémie 76 mg/l, glycémie 0,80 g/l, G.R. = 4.300.000, Hb = 11 g/100, G.B. = 16.400, neutrophiles 42 %, lymphocytes 54 %, monocytes 2 %. Culot urinaire normal, albuminurie 0,4 g/l.

Malgré la réhydratation par perfusion I.V. et la correction de l'acidose par 10 à 25 mEq/j. de solution tampon, les signes d'insuffisance rénale persistent et après 14 jours d'hospitalisation on note une hypertension artérielle (TA = 14-7), une acidose hyperchlorémique (RA = 15 mEq/l, Cl = 111 mEq/l), une hyperkaliémie à plus de 7 mEq/l, une hyperazotémie (1,63 à 2,20 g/l), une calcémie instable après correction de l'acidose (56 à 88 mg/l), une anémie (G.R. = 2.800.000/mm3, Ht = 23 %), malgré une transfusion de 100 ml de sang, une discrète albuminurie (0,13 g/l), l'absence d'infection urinaire.

L'enfant est alors transféré dans le Service du Pr. LAPLANE.

II - A L'ENTREE DANS LE SERVICE, le 24-IV-1968, à 1 an ½.

1)- Cliniquement :

- Le développement pondéro-statural est normal. T = 76 cm, P = 9 kg,500, PC = 45,5 cm.

L'âge osseux est normal (17,2 m. ± 5,6), le squelette apparaît radiologiquement normal, l'état nutritionnel et l'hydratation sont corrects. On palpe deux reins de volume normal, il n'y a ni oedème, ni globe vésical. Les organes génitaux externes sont normaux. La pâleur cutanéo-muqueuse est nette. La tension artérielle est entre 9 et 11 (maxi.), le fond d'oeil normal. La diurèse est augmentée (400 à 500 ml/j.). Le reste de l'examen est normal.

2)- Biologiquement,
existent les stigmates d'une insuffisance rénale globale.

= Dans le sang :

- Azotémie = 2,30 g/l, uricémie 80 mg/l.
- Acidose métabolique pH = 7,27, RA = 8 mEq/l, avec hyperchlorémie : CL 112 mEq/l. Hyperkaliémie = 6 mEq (s'accompagnant d'anomalies électriques à l'ECG avec T ample et pointu).
- Natrémie = 141 mEq/l. Phosphorémie = 85 mg/l, calcémie 87 mg/l, protidémie normale (70 g/l).
- Anémie (G.R. = 2.650.000, Ht = 25 à 20 %, Hb = 50 %, réticulocytes 0,8 %, fer sérique 100 γ/100 ml, G.B. = 6.000, 46 % neutro., 49 % de lymphocytes, 4 % de monocytes, plaquettes 360.000). L'étude des globules rouges a montré qu'il n'y avait pas de dystrophie érythrocytaire ni d'hématie ponctuées. L'étude de l'hémostase est normale. La moelle riche, mais avec diminution de la série normoblastique (6 %).

= Dans les urines :

pH = 6 à 7 ; densité 1.007 ; albuminurie = traces ; concentration uréique 5 g/l (0,8 g/24 h.) ; uricurie 55 mg/j., calciurie 1 mg/kg/24 h., natriurie 21 mEq/24 h. (apport de Na^+ = 39 mEq/24 h.), chlorurie 26 mEq/24 h., kaliurie 5 à 10 mEq/24 h. (apport de K^+ ≠ 50 mEq/24 h.).

L'étude du sédiment urinaire objective quelques leucocytes altérés, sans germe à l'examen direct, de rares hématies ; il n'y a ni cristaux, ni cylindres. Hématies/minute 2.840 à 1.300, leucocytes/minute 9.400 à 1.560. La bactiurie/ml = 40.000 ger-

mes (staphylocoque blanc). Absence de méliturie. La chromatographie des acides aminés urinaires est normale avec azote total 6 g/l - 2,1 g/24 h., azote aminé 5 mg % (18 mg/24 h.), rapport $\frac{AA}{AT}$ = 83 %. Les acides aminés identifiés sont : sérine, glycine, alanine, lysine histidine.

3)- Radiologiquement,

sur les tomographies, on note l'existence de deux reins bien visibles, aux contours réguliers, augmentés de volume car leur hauteur est de 8 cm à droite (hauteur théorique selon les abaques d'Hodson = 7 cm). Il n'y a pas de calculs visibles, ni de calcifications.

Au total : Trois semaines après un épisode aigu avec déshydratation, survenue chez un garçon d'un an jusque là indemne en apparence de toute atteinte rénale, d'une insuffisance rénale globale sévère dont les premiers signes ont été constatés après cet épisode aigu. Cette insuffisance rénale comporte à l'entrée dans le Service :

- une hypertension artérielle modérée ;
- une hyperazotémie avec diminution de la concentration uréique urinaire, associée à une hyperuricémie liée à l'insuffisance rénale, car l'uricurie est faible ;
- une acidose métabolique hyperchlorémique et hyperkaliémique, dont l'origine rénale est signée par l'existence de pH urinaires basiques ;
- un syndrome polyurodipsique avec hyposténiurie ;
- une anémie sans signe d'hémolyse ;
- une hypocalcémie avec hyperphosphorémie ;
- une sémiologie urinaire pauvre : absence d'hématurie, d'infection urinaire, mais leucocyturie un peu augmentée, traces d'albumine, hypocalciurie, absence de fuite sodée ou potassique urinaire ;
- des reins augmentés de volume à la radio.

III - EVOLUTION.

1)- Dans une première période d'observation (du

26-IV au 22-5), tous ces éléments persistent et certains d'entre eux s'accusent.

- La polyurie est de 500 à 600 ml/j., avec l'apparition de vomissements ; elle entraîne une chute de poids nécessitant une réhydratation par voie veineuse (1 au 7-V).

- La tension artérielle reste à 12 de maxima.

- L'hyperazotémie persiste entre 2,5 et 3 g/l, avec excrétion uréique faible (5 à 10 g/l, 0,8 à 3,5 g/24 h.).

- L'acidose s'accuse, le pH sanguin variant entre 7,10 et 7,20, RA = 3 à 10 mEq/l, Cl^{-} = 109 à 119 mEq/l.

- L'hyperkaliémie reste menaçante (7 à 5,4 mEq), s'accompagnant les premiers jours de signes électriques majeurs (élargissement de QRS, T très pointu).

- L'anémie persiste malgré 2 transfusions de sang isogroupe (100 et 70 ml), G.R.: 3.200.000 à 2.300.000/mm3, Ht = 20 à 23 %.

2)- Du 22-V au 2-VII-1968 :

a)- se dessine une amélioration nette sous l'effet du traitement qui comporte :

- une restriction des apports protidiques à 2 g/kg/j., les apports caloriques étant de 100 à 120 calories/kg ;
- une supplémentation en tampons sous forme de sérum bicarbonaté à 14 o/oo donné per os à la dose de 25 mEq pendant les 8 premiers jours, puis de 8 à 10 mEq/j. ;
- une supplémentation hydrique quotidienne de 400 à 600 ml/j. ;
- un apport sodé de 8 mEq/kg/24 h. ;
- un apport de 3 à 5 g/j. de gluconate de calcium et de 600.000 U. de vitamine D pendant cette période.

b)- Ainsi, cliniquement, la courbe pondéro-staturale est stationnaire, la TA oscille entre 9 et

12 de maxi, la diurèse entre 500 et 600 ml/j.

c)- Biologiquement, l'acidose se répare : le pH sanguin passant de 7,10 à 7,30-7,40, la RA de 3 à 13-17 mEq/l, la chlorémie de 122 à 105-111 mEq/l; l'hyperkaliémie régresse parallèlement à l'acidose de 7,7 à 5,5-5,2 mEq/l.

Lors de la correction de l'acidose, malgré l'apport de calcium, l'hypocalcémie s'accentue passagèrement (70-46 mg/l) avec hyperphosphorémie à 107 mg/l. Cette hypocalcémie est responsable d'une crise convulsive. Sous l'effet du traitement, elle se répare rapidement (calcémie 87 à 99 mg/l, phosphorémie 70 à 80 mg/l).

- L'azotémie régresse de 2,75 g/l à 0,80 g/l.

- L'anémie se répare progressivement (GR = 3.300.000, Ht = 25 à 29 %).

- La natrémie reste toujours normale (135 à 139 mEq/l), de même que la protidémie (67 à 70 g/l).

- Les examens urinaires restent inchangés. Les urines sont stériles ; l'albuminurie est intermittente (0 à 0,3 g/l), la calciurie faible (0,2 à 1 mg/kg/24 h.), la natriurie normale oscillant entre 34 et 22 mEq/24 h. (apport de Na de 87 à 73 mEq/24 h.), la kaliurèse de 7 à 20 mEq/24 h. (apport de K^+ # 57 mEq/24 h.), la chlorurie de 35 à 125 mEq/j.

3)- Du 2-VII au 23-XII-1968 :

a)- Le tableau reste stationnaire, mais tout arrêt dans la thérapeutique entraîne une aggravation. C'est ainsi que l'on doit maintenir la restriction protidique à 2 g/kg/j. et l'apport de sérum bicarbonaté (10 à 20 mEq/j.), de gluconate de calcium (1 g/j.) avec vitamine D (500.000 U. pendant cette période).

b)- Cliniquement :

- apparaît une hypotrophie pondéro-staturale. A 20 mois : T = 79 cm (- 1 DS), P = 9 kg.100 (- 2 DS), avec âge osseux normal (19 à 20

mois) et absence de lésion radiologique sur le squelette. Dans ce retard pondéro-statural, on doit tenir compte de l'apport protidique faible.

- Le syndrome polydipsique oblige à une supplémentation hydrique quotidienne de 500 à 700 ml. Diurèse oscillant entre 500 et 600 ml/j. avec hyposténurie (D = 1.007).

- Hypertension artérielle modérée (10 à 12 de maxima), mais permanente. F.O. normal.

- Le développement psycho-moteur est normal au Brunet-Lezine ; l'âge de développement est de 16 mois, pour 20 mois d'âge réel. Le QD est à 82, ce qui est dans les limites de la normale, compte tenu de l'hospitalisme.

c)- Biologiquement : l'insuffisance rénale régresse partiellement, laissant surtout un syndrome tubulaire dominé par l'acidose hyperchlorémique et la perte du pouvoir de concentration.

- L'azotémie se maintient entre 0,70 et 0,40 g/l, l'uricémie à 63 mg/l, l'excrétion uréique est de 4 à 5 g/l (0,30 à 2,5 g/24 h.). Tout essai de majoration de l'apport protidique (4,4 g/kg/j.) entraîne une majoration de l'azotémie (1,65 g/l), l'excrétion uréique urinaire restant identique.

- Sous apport de tampons, l'acidose est bien compensée ; pH sang 7,35 à 7,40, RA 14 à 19 mEq/l, BE = - 7, Cl^- 103 à 112 mEq/l, pH urinaire $\neq$ 7, la kaliémie (5 mEq) et la natrémie (139 mEq/l) restent normales.

- Calcémie 93 à 100 mg/l, phosphorémie 59 à 46 mg/l, Ph. alcaline 6 UB.

- Protidémie 70 g/l, électrophorèse des protides normale (albumine 60 %, α1 4 %, α2 12 %, β 11 %, γ 13 %, A/G = 1,5. Immuno-électrophorèse : hypo IgA type nourrisson, hyper IgM légère, hyper IgG, V.S. = 26-56. Lipides 3,2 g/l, cholestérol 1,5 g/l. G.R. = 3.200.000 à 3.800.000/mm3, Hb 10 g %, Ht 27 à 34 %.

Dans les urines :

- albuminurie minime intermittente (traces ou 0),
- calciurie 1,6 à 0,3 mg/kg/24 h., phosphaturie 13 mg/kg/24 h.,
- ionogramme urinaire normal :

Na ≠ 30 mEq/j. (apport Na 80 mEq/j.),
K ≠ 7 à 15 mEq/j. (apport K ≠ 60 mEq/j.),
Cl ≠ 30 à 40 mEq/j.

- amino-acidurie normale,
- absence de méliturie,
- culots urinaires normaux, sans signes d'infection urinaire. Hématies/minute = 640, leucocytes /minute = 0.

d)- Les épreuves fonctionnelles rénales objectivent :

- une diminution de la filtration glomérulaire, la clearance de la créatinine endogène étant de 36 ml/min./1,73 m2.

- L'épreuve de Volhard objective une forte diminution du pouvoir de concentration (densité maxi. 1.007) et une atteinte du pouvoir de dilution (densité mini. 1.004). Il y a donc isosténurie.

- Le scintigramme au mercure marqué a montré une diminution très importante de la fixation : à droite, elle est de 5,6 % (?), à gauche de 9 %, soit 14,6 % au total.

Le rein gauche est allongé et relativement étroit ; la fixation est faible au niveau de la moitié supérieure ; elle est plus intense au niveau de la moitié inférieure. Les contours sont peu nets, surtout au niveau de la moitié supérieure. A droite, la fixation est trop faible pour qu'on puisse nettement individualiser le rein.

e)- Les nouvelles tomographies des loges rénales (à 20 mois) objectivent une nette diminution de l'opacité rénale ; la hauteur rénale à droite et à gauche est de 6,5 cm (hauteur théorique selon les abaques de Hodson : 7,1 cm).

f)- Une exploration chirurgicale est faite à droite, en vue de la biopsie rénale (17-IX-1968). On remarque un aspect bosselé du rein qui paraît un peu dur au moment de la biopsie. Les voies excrétrices sont normales.

Au terme de cette période de stabilisation, on retient essentiellement un syndrome tubulaire avec acidose hyperchlorémique et syndrome polyurodipsique avec isosténurie, trouble important de la concentration.

Les signes glomérulaires sont relativement moins marqués : azotémie se maintenant vers 0,5 g/l sous restriction protidique, albuminurie minime ou nulle, absence d'hématurie et de syndrome néphrotique, clearance de la créatinine seulement un peu basse.

Le ralentissement de la croissance est, au moins en partie, dû à la restriction protidique.

Deux éléments particuliers sont à souligner :

- la tendance permanente à une hypertension artérielle modérée sans retentissement cardiaque ni ophtalmique ;
- la diminution du volume des reins en cours d'évolution, la hauteur rénale passant de 8,5 cm à 6,5 cm en 5 mois.

Benoist sort du Service le 14-XII-1968 avec un régime hypoprotidique et une supplémentation en tampon bicarbonaté. Il est revu en consultation le 18-II-1969, à 1 an 11/12. Les constatations sont identiques aux précédentes.

T = 79 cm (- 1 DS), P = 9 kg.900 (- 2 DS), TA = 10/7 ; le syndrome polyurodipsique est identique, l'azotémie à 1,14 g/l, RA = 13 mEq/l, GR = 3.800.000/mm3.

IV - ANATOMO-PATHOLOGIE (Dr. J.-L. FONTAINE).

Biopsie chirurgicale du rein droit (17-IX-1968).

Deux fragments ont été prélevés ; ils contiennent environ 85 glomérules. Ceux-ci sont tassés les uns contre les autres, certains de très petite taille, quelques-uns hypertrophiques. Tous sont en voie de sclérose à point de départ périphérique ; leur capsule de Bowman est épaissie, leur floculus rétracté et apparemment hypercellulaire.

En effet, la constatation essentielle est l'existence d'une fibrose dense et diffuse du tissu interstitiel qui est très importante, enserre et rend souvent difficilement individualisables les glomérules, les tubes et les artères.

Les tubes sont tous atrophiques, la plupart de très petite taille, à lumière souvent virtuelle ; quelques-uns groupés en amas sont dilatés. Il n'y a pas d'épaississement de leur vitrée. Le tissu interstitiel est ainsi parsemé de nombreuses cellules rondes, la plupart provenant des tubes altérés, d'autres paraissant être des éléments lympho-histiocytaires.

Les artérioles sont enserrées dans la sclérose interstitielle ; elles ne paraissent pas présenter d'anomalies propres.

Il n'existe pas de néphrocalcinose visible (mais le fragment n'intéresse que la corticale, et il a séjourné dans un fixateur acide) ni d'image de cristaux à l'observation en lumière polarisée. Il n'y a pas d'image de glomérule immature de tube primitif ou d'îlot cartilagineux pouvant évoquer une dysplasie.

Au total : Néphrite tubulo-interstitielle diffuse et intense, avec retentissement glomérulaire secondaire. L'étiologie ne peut en être précisée d'après l'aspect histologique.

VI - CONCLUSION.

A)- De l'étude sémiologique.

a- Garçon d'un an, jusque là indemne de tout signe de néphropathie, chez qui l'on découvre une

insuffisance rénale globale sévère au décours d'un épisode aigu de survenue brutale avec déshydratation et crise convulsive apyrétique.

b- L'insuffisance rénale globale persiste pendant 1 mois ½. Elle comporte un syndrome polyurodipsique, une hypertension modérée, une hyperazotémie, une acidose hyperchlorémique, une hyperkaliémie, une hypocalcémie avec hyperphosphorémie et hypocalciurie, une anémie.

c- Sous l'effet notamment d'un régime hypoprotidique et d'une supplémentation en tampon bicarbonaté, les signes d'insuffisance rénale régressent progressivement, et après six mois d'évolution il persiste essentiellement des signes d'insuffisance tubulaire avec syndrome polyurodipsique dû à un défaut majeur de concentration et une acidose rénale hyperchlorémique.

d- L'étude anatomique a révélé l'existence d'une néphrite tubulo-interstitielle dominée par une sclérose et une atrophie tubulaire considérable, alors que les dilatations tubulaires sont minimes ou nulles. Trois points ont retenu l'attention :

- l'importance des lésions,
- la rétraction du parenchyme,
- le fait que cette atteinte majeure avec fibrose dense ne s'accompagne pratiquement que de tubes atrophiques.

e- Dans cette observation, il faut encore remarquer :

- qu'il n'existe aucun élément familial ;
- qu'une hypertension modérée, sans retentissement viscéral, mais permanente, a été notée ;
- qu'il y a eu, après 5 mois d'évolution, une diminution de volume des reins ; ceux-ci, un peu gros au départ, sont devenus petits, puisque la hauteur rénale est passée de 8,5 cm à 6,5 cm, soit 1,3 DS selon les abaques d'Hodson.

B)- Des recherches étiologiques.

a- Elles sont dominées par le caractère apparemment acquis de cette néphropathie dont l'installation s'est faite sur un mode aigu, ce qui, avec la notion de rétraction du parenchyme rénal histologiquement et radiologiquement doit faire discuter :

- une tubulo-néphrite aiguë toxique,
- un processus vasculaire.

= Pour un processus toxique, on retient :

- le début brutal avec vomissements, convulsion apyrétique, déshydratation aiguë, grande insuffisance rénale aiguë ;

- l'anémie grave ;

- l'augmentation du volume des reins suivie d'une rétraction.

Par contre :

- il n'y a pas de commémoratif (aucune notion d'absorption de métaux lourds, de phénols, de sulfamides, d'antibiotiques, de syndrome hémolytique);

- l'évolution n'a été qu'en partie régressive et elle s'est faite ensuite sur un mode chronique;

- il n'y a pas eu d'oligo-anurie ni de cylindrurie, ni d'hématurie ;

- les séquelles histologiques paraissent trop considérables.

= Dans le cadre d'une pathologie vasculaire, on pense plus à une thrombose artérielle qu'à une thrombose veineuse.

En effet, si le tableau initial a été sévère avec déshydratation et si les reins ont été un peu gros, cette augmentation de volume n'a été notable que radiologiquement ; il n'y a jamais eu de gros rein palpable ; il n'y a jamais eu d'oligo-anurie, d'hématurie véritable, ni de collapsus, surtout l'évolution a été régressive et sans syndrome néphrotique secondaire.

Par contre, on sait que les thromboses artérielles rénales peuvent prendre des aspects trompeurs semblables à ce qui a été observé ici, notamment lorsqu'il s'agit de thromboses des capillaires et artérioles rénales, et non des artères rénales ou de leurs branches principales.

Ainsi, le début aigu avec déshydratation suivi d'insuffisance rénale azotémiante et hypertensive, rétraction rénale secondaire, peut l'évoquer, malgré l'absence de contexte (syndrome infectieux, cardiopathie congénitale), de collapsus, d'oligo-anurie, d'hématurie, de cylindrurie.

Pourtant, l'aspect histologique, malgré la rétraction du parenchyme, est peu compatible avec cette hypothèse, car il est surprenant que les glomérules ne soient pas autant touchés que les tubes et que l'atteinte des capillaires soit aussi modeste sinon absente.

Seule l'artériographie rénale aurait peut-être pu trancher ce débat.

= On a aussi évoqué un syndrome néphro-anémique, du fait :

- de l'anémie sévère qui s'est installée en même temps que les signes rénaux, et qui a persisté pendant 2 mois ;

- de l'installation brusque avec troubles digestifs et crises convulsives ;

- de la tendance hypertensive.

Cependant :

- On n'en a pas retrouvé les signes hématologiques habituels avec hémolyse, dystrophie érythrocytaire, thrombopénie, encore que l'étude hématologique précise n'ait été faite que 3 semaines après le début ;

- L'anémie a été rapportée à la soustraction pour macroprélèvements et au défaut de régénération dû à l'insuffisance rénale.

- Histologiquement, il n'y a pas de lésions artériolo-capillaires et glomérulaires évocatrices, mais la biopsie a été faite 5 mois après le début. Il reste que l'atteinte est à prédominance interstitielle et que les lésions glomérulaires sont manifestement secondaires.

b- Les autres causes de néphropathies aiguës ont moins retenu l'attention.

L'absence de toute infection urinaire, de toute leucocyturie pendant six mois d'observation a fait éliminer une pyélonéphrite d'origine bactérienne.

Il n'y a pas eu d'éléments évoquant une maladie infectieuse connexe, mais l'on connaît des néphrites aiguës interstitielles et des nécroses tubulaires aiguës qui ont été rapportées à des maladies virales. Malgré l'anémie, la symptomatologie réalisée est pourtant assez différente de celle constatée dans notre observation, notamment en ce qui concerne les données du sédiment urinaire.

c- Ainsi, l'allure évolutive constatée, élément essentiel pour évoquer une néphropathie aiguë ayant entraîné des séquelles source d'insuffisance rénale chronique, constitue un des meilleurs arguments contre les néphropathies congénitales. Toutefois, on sait qu'à propos de facteurs divers elles peuvent se décompenser.

- L'acidose hyperchlorémique ayant nécessité un apport permanent de 1 à 2 mEq/kg/24 h. de base tampon, associé à un syndrome polyurodipsique persistant, malgré la correction de l'acidose, peut évoquer une acidose tubulaire hyperchlorémique chronique idiopathique type syndrome de Butler-Albright. Mais l'insuffisance rénale a persisté malgré la correction de l'acidose ; il y a eu hyperkaliémie et hypokaliurie et non hypokaliémie avec hyperkaliurie ; la calciurie a toujours été basse, la phosphaturie non augmentée ; enfin, en pleine déshydratation, s'il y a eu acidose, il n'y a jamais eu effondrement du pH sanguin.

- L'absence d'infection urinaire, le caractère négatif de l'exploration chirurgicale, l'absence de signe de pyélonéphrite ascendante à l'histologie plaident contre une uropathie malformative, mais l'urographie intra-veineuse et les explorations radiologiques par voie basse n'ayant pu être effectuées, on ne peut l'éliminer de façon formelle.

- L'augmentation initiale de la taille des reins, le début retardé avec intervalle libre muet d'un an entre la naissance et les premiers signes pathologiques, les constatations de l'exploration chirurgicale et surtout de l'examen histologique sont autant d'arguments contre une hypoplasie rénale (oligonéphronique ou avec dysplasie), encore qu'il faille remarquer que le prélèvement biopsique chirurgical n'a intéressé que le cortex.

Il n'y a rien, dans cette observation, qui puisse faire penser à une polykystose rénale ou un syndrome d'Alport.

d- Aucun élément n'a évoqué une affection métabolique. L'hyperuricémie avec uraturie basse est liée à l'insuffisance rénale ; la recherche de cristaux sur les préparations histologiques rénales a été négative ; l'oxalurie était normale ; on n'a pas constaté de néphrocalcinose tant radiologiquement qu'histologiquement (mais le fragment n'intéresse que la corticale et a séjourné dans un fixateur acide) ; il n'y a pas eu de modification hépatique ou neurologique.

e- Malgré le caractère apparemment primitif de cette néphrite tubulo-interstitielle, il y a de nombreux arguments pour l'écarter du groupe des néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques :

- le caractère apparemment acquis ;
- la notion de reins initialement augmentés de volume ;
- l'acidose importante notée d'emblée ;
- la tendance hypertensive ;
- l'apparition en 5 mois d'une rétraction

parenchymateuse ;

- l'absence de syndrome polyurodipsique évoluant de façon solitaire longtemps avant la survenue de l'insuffisance rénale globale ;

- l'importance des signes d'insuffisance rénale (fixation isotopique effondrée, azotémie augmentant dès que cesse la restriction protidique), l'importance de l'atteinte histologique alors qu'il s'agit d'un nourrisson d'un an.

Par contre, en faveur de ce diagnostic, on pourrait retenir :

- l'intervalle libre d'un an entre la naissance et la survenue des troubles. Il est court, mais certains cas ont ainsi débuté précocement.

- la prédominance du trouble de concentration avec syndrome polyurodipsique sur le reste de la symptomatologie au décours de l'épisode aigu initial qui pourrait être interprété comme une simple décompensation consécutive à la déshydratation ;

- l'apparition d'un retard pondéro-statural, mais la restriction protidique y a sûrement une grande part ;

- le passage à la chronicité ;
- la sévérité de l'anémie ;
- l'aspect histologique.

En conclusion, de nombreux éléments militant contre ce diagnostic, on ne peut raisonnablement le retenir. L'absence de facteur familial l'écarte en tout cas des néphronophtises.

Cette observation illustre donc parfaitement les difficultés que l'on rencontre pour classer certaines néphrites tubulo-interstitielles en apparence primitives.

DEUXIEME PARTIE

PRINCIPAUX CARACTERES DE LA NEPHRONOPHTISE JUVENILE FAMILIALE

PRINCIPAUX CARACTERES DE LA NEPHRONOPHTISE JUVENILE FAMILIALE

Nous avons retrouvé 69 observations publiées entre 1951 et 1969 sous le nom de néphronophtise (7-8-10-16-24-29-36-38-39-43-49-50-61-63-67-68-72-73-77-83-88-92-93-102).

En fait, l'analyse de ces observations permet de préciser que le caractère familial fait défaut pour 13 d'entre elles, soit dans 18 % des cas publiés (4 de BROBERGER (10), 4 de ROYER (83), 2 de BERTAGGIA (7), 1 de RASZECK (77), 1 de BOLETTI (8), 1 de MONGEAU (67)). Deux adultes sont inclus dans cette série (1 cas de MONGEAU (68), 1 cas de LJUNGQUIST (61)). Ceci réduit donc à 54 le nombre des observations méritant réellement le nom de néphronophtise juvénile familiale. Nous n'avons pas inclus dans ces 69 observations les 4 cas décrits par MEIER et HESS (66), dans une famille où seuls les adultes sont atteints d'une néphropathie ayant tous les caractères d'une néphronophtise et s'associant à une rétinite pigmentaire.

La symptomatologie clinique, biologique et anatomique de cette néphropathie a permis d'en confirmer le caractère autonome.

I - GENETIQUE.

- La détermination familiale de l'affection constitue un élément essentiel sinon indispensable

pour porter le diagnostic. En son absence, l'ensemble anatomo-clinique ne constitue qu'une suspicion, mais toute certitude est impossible. De ce fait, certains auteurs comme ROYER (83) excluent de ce cadre précis les formes non familiales, qui posent donc un problème nosologique difficile que l'on envisagera à propos du diagnostic différentiel. D'autres auteurs considèrent qu'il s'agit de formes sporadiques. Treize cas non familiaux sont ainsi décrits dans la littérature.

- Les 69 observations rapportées concernent 40 familles, comprenant au total 133 enfants dont 57 sont sains et 77 atteints. Les garçons sont atteints 36 fois et les filles 41 fois.

- Une consanguinité a été retrouvée dans 4 familles (29-49-68-102), soit dans 10 % des cas.

- Les parents sont en général indemnes de toute néphropathie. Cependant, dans 4 familles, l'un des parents apparemment sains a une baisse du pouvoir de concentration des urines sans autre anomalie rénale. Il s'agit de la mère dans une famille de MANGOS (63) et une de GRÜTTNER (38) ; du père dans une famille de BROBERGER (10) et une de PEDREIRA (73). Dans ce dernier cas, le père a aussi une polyurie associée au trouble de la concentration. Dans une famille de MONGEAU (67), le père est atteint de la même néphropathie que ses enfants.

- L'étude familiale de l'ensemble des cas rapportés (Cf. Tableau N° 5) suggère que la transmission se fait en général sur le mode récessif autosomique. La néphronophtise est, en effet, considérée par la majorité des auteurs comme une maladie héréditaire n'ayant d'expression que chez les homozygotes pour un gène rare non lié au sexe. La distribution horizontale, l'égale fréquence dans les deux sexes, le fort pourcentage de consanguinité militent en faveur de cette affirmation.

- Le défaut de concentration isolé des urines

chez l'un des parents d'enfants atteints (10-38-63-73) ou chez d'autres membres de la fratrie (63) semble indiquer que les hétérozygotes peuvent quelquefois avoir une atteinte réelle. Certains auteurs comme MONGEAU (67) suggèrent que, dans certaines familles, il s'agit d'une tare apparemment incomplètement récessive, voire même dominante, puisque dans l'une des familles rapportées le père est apparemment touché par la même maladie que celle de ses enfants.

- Le rapport entre le nombre d'enfants sains et le nombre d'enfants atteints, dans les 40 familles rapportées, est approximativement de 1. De plus, plusieurs cas d'enfants sains n'ont pas atteint l'âge auquel survient la maladie chez les autres membres de la famille. Théoriquement, le rapport entre enfants sains et atteints est de 1/4 dans les affections qui se transmettent sur le mode récessif autosomique. En fait, comme le suggèrent MANGOS (63) et PEDREIRA (73), cette différence de probabilité tient à une erreur d'appréciation. Du fait du terme familial qui s'attache à la néphronophtise juvénile, les cas sporadiques ne peuvent être ainsi désignés. En outre, dans certaines familles, le nombre d'enfants sains n'est pas précisé.

- Des anomalies associées ont été décrites.

Dans une famille de SENIOR (93), les 6 enfants atteints de néphronophtise ont également une dégénérescence tapéto-rétinienne. Il s'agit peut-être là d'une entité particulière que l'on peut rapprocher de la publication de LOKEN (62) qui concerne un frère et une soeur atteints d'une dégénérescence tapéto-rétinienne type Leber et d'une néphropathie tubulo-interstitielle qu'il considère comme une dysplasie. Des faits analogues ont été rapportés chez l'enfant par CONTRERAS (18) et chez l'adulte par SARLES (89), MEÏER (66) et ANTOINE (3). Parmi les cas que nous avons inclus dans le cadre de la néphronophtise, celui rapporté par MOREAU (68) comporte une dégénérescence chorio-rétinienne pigmentaire et celui de NORDIO (72) des anomalies vasculaires cornéennes, entrant peut-être dans le cadre d'un état prédiabé-

tique.

Les autres anomalies associées qui ont été décrites sont une polydactylie chez le malade de BOLETTI (8) , une hypoacousie neurogène gauche chez un des malades de LJUNGQUIST (61) , une débilité mentale chez un malade de SENIOR (93).

Il existe parfois des anomalies associées dans la famille : bec de lièvre et fentes palatines dans la famille I de FANCONI (29), retard mental chez des cousins germains (102), cardiopathie congénitale chez un frère dans la famille III de ROYER (83), hypoglycémie chez un membre de la fratrie dans la famille I de FANCONI (29).

II - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

Lorsqu'elle est complète, elle est si caractéristique qu'elle permet d'évoquer cliniquement l'affection.

1)- Allure évolutive globale.

Deux caractéristiques d'ordre évolutif doivent être mises en exergue, tant elles sont importantes :

- la notion d'un intervalle libre de plusieurs années entre la naissance et le début apparent de la maladie ;

- la notion d'un intervalle d'une ou plusieurs années entre l'apparition du trouble de la concentration des urines et la survenue de l'insuffisance rénale globale.

Cette évolution progressive et insidieuse très évocatrice permet de décrire une phase de début où la symptomatologie clinique et biologique est assez pauvre, se limitant à un défaut de concentration avec polyurodipsie et une phase secondaire où apparaissent peu à peu les autres signes d'insuffisance rénale globale.

2)- Clinique.

a/- L'âge de début.

Les premiers signes de la maladie étant insidieux, ils n'attirent pas l'attention, mais peuvent être retrouvés à l'interrogatoire a posteriori. L'âge de début est donc relativement imprécis dans de nombreuses observations.

Il est consigné dans 61/69 cas de la littérature. Il s'agit toujours d'enfants de moins de 15 ans, sauf un cas (61). MONGEAU (67) ne précise pas la date exacte du début de l'affection dans ses observations ; nous ne les avons pas incluses dans l'étude de ce point particulier, mais il faut rappeler que l'une d'entre elles concerne un adulte décédé à 51 ans et chez qui "le début est nettement antérieur à l'âge de survenue de l'insuffisance rénale".

Nous avons rassemblé dans le Tableau N° 2 le nombre de cas correspondant à chaque tranche d'âge. Ce tableau permet de constater que les âges extrêmes de début s'échelonnent entre 6 mois (3 cas, soit 4,9 % des cas (16-83)) et 19 ans (1 cas, soit 1,6 % des cas (61)). Il souligne bien l'existence d'un intervalle libre entre la naissance et le début apparent de la maladie. Il est supérieur ou égal à 1 an dans 58/61 cas, soit 95 % des cas. En général, il est de 2 à 7 ans (42/61 cas, soit 68,8 % des cas. Celui qui est le plus souvent rencontré est de 2 et 3 ans (21/61, soit 34,4 % des cas). Par contre, il n'excède 10 ans que dans 2/61 cas, soit 3,2 % des cas.

Le calcul de l'âge moyen de début est de 4 ans 11 mois.

b/- Les symptômes révélateurs.

- La polyurodipsie est souvent le premier symptôme qui attire l'attention, si bien que dans de nombreux cas le diagnostic initialement porté est celui de diabète insipide néphrogénique. La soif et/ou la

la polyurie ont été révélatrices de façon isolée ou associées à d'autres signes dans 47/68 cas, soit 69,1 % des cas.

- Parmi les autres signes révélateurs, on trouve de façon isolée ou associée à d'autres troubles et notamment la polyurodipsie :

. pâleur, anémie dans 25/68 cas, soit 36,7 % des cas ;
. anorexie, dans 7/68 cas, soit 10,2 % des cas ;
. fièvre dans 7/68 cas, soit 10,2 % des cas ;
. protéinurie dans 6/68 cas, soit 8,8 % des cas ;
. vomissements dans 3/68 cas, soit 4,4 % des cas ;
. retard pondéro-statural dans 3/68 cas, soit 4,4 % des cas;
. convulsions dans 3/68 cas, soit 4,4 % des cas ;
. examen systématique de l'enfant dans une fratrie atteinte dans 2/68 cas, soit 2,9 % des cas ;
. énurésie dans 2/68 cas, soit 2,9 % des cas;
. comas dans 2/68 cas, soit 2,9 % des cas ;
. hypertension artérielle dans 1/68 cas, soit 1,4 % des cas ;
. tétanie dans 1/68 cas, soit 1,4 % des cas.

La polyurodipsie et l'anémie sont donc les symptômes qui ont le plus souvent attiré l'attention.

c/- La polyurodipsie.

- Elle est pratiquement toujours retrouvée au cours de l'affection. Elle existe dans 62/66 cas où ce symptôme est précisé, soit dans 93,9 % des cas. C'est le signe le plus typique de la phase de début. Elle évolue souvent isolément pendant de nombreuses années dans la première décade de la vie, avant qu'apparaissent les autres signes, et persiste pendant presque toute la durée de la maladie. Cependant, elle a en général tendance à diminuer au moment de l'insuffisance rénale terminale.

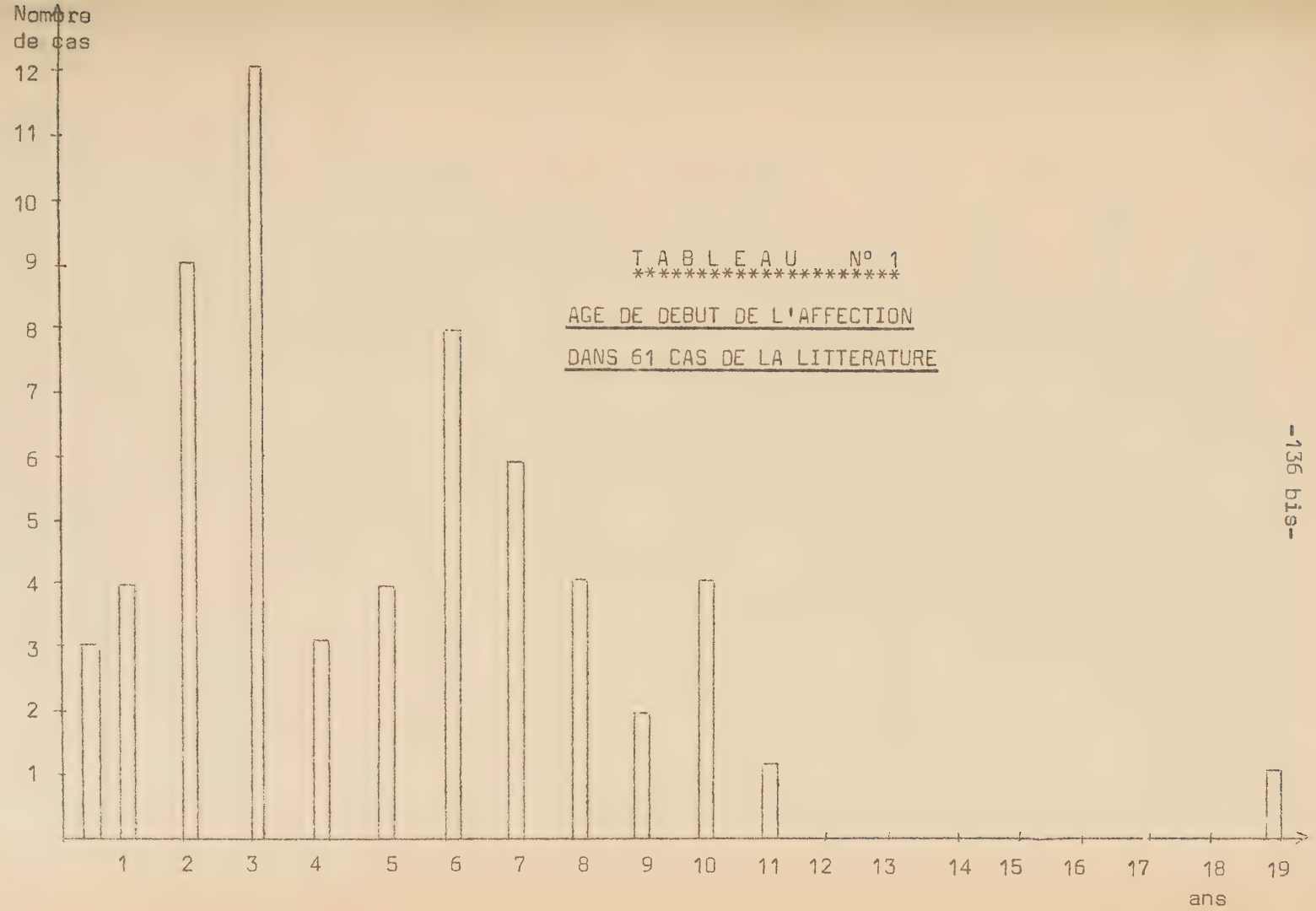


TABLEAU N° 1

AGE DE DEBUT DE L'AFFECTION

DANS 61 CAS DE LA LITTERATURE

- Ignorée, elle entraîne souvent, chez le petit enfant, des épisodes de déshydratation, de fièvre inexpliquée, de troubles digestifs à type d'anorexie et vomissements. Elle s'accompagne quelquefois d'énurésie.

- Le volume de la diurèse est en général de 2 à 3 l/j., rarement de 4 à 5 l/j., ce qui différencie ces malades des diabètes insipides néphrogéniques ou d'origine centrale où la diurèse est encore beaucoup plus importante. Cependant, l'erreur est souvent commise au début, ce qui est grave, car le pronostic des deux maladies est très différent.

- Ce trouble est si caractéristique que lorsqu'il est absent (1 cas de ROYER (83), les 2 cas de LJUNGQUIST (61), 1 cas de MONGEAU (67)), on peut considérer que l'affection est très atypique, même s'il existe un trouble de la concentration des urines, comme c'est le cas pour ces 4 observations.

d/- L'anémie

apparaît très fréquente. On la retrouve dans 54/64 cas où ce symptôme est précisé, soit 84,3 % des cas.

C'est donc, par ordre de fréquence et de date d'apparition, le second symptôme. Ceci doit en fait être interprété en fonction des stades de la maladie où l'anémie est observée. Les malades présentés étant souvent examinés à une phase tardive de l'affection, la date d'apparition exacte de ce symptôme est rarement précisée.

Discrète au début, elle a souvent tendance à s'accentuer brusquement lors de la phase terminale. C'est une anémie habituellement normochrome, normocytaire, sans signe d'hémolyse, avec érythroblastose médullaire normale ou diminuée.

e/- Le retard pondéro-statural.

- Il est présent dans 45/67 cas où le poids et

la taille sont précisés, soit dans 67,1 % des cas.

- Son importance et son allure évolutive sont variables. Il va du simple retard statural au véritable nanisme. L'hypotrophie pondérale avec déficit de plus de 10 % du poids par rapport à la taille s'ajoute quelquefois au retard statural. Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance du retard pondéro-statural et la précocité du début ou l'importance de l'insuffisance rénale. Il peut être noté dès le début ou après plusieurs années d'observation.

f/- Le squelette

est souvent le siège d'anomalies lorsqu'il y a un retard pondéro-statural. Cependant, on trouve des anomalies radiologiques du squelette dans 3 cas sans retard pondéro-statural (29-36-61).

- Sur les 48 cas où l'état du squelette est précisé, on trouve des lésions radiologiques dans 19 cas, soit 39,5 % des cas.

Dans 10/48 cas (soit 20,8 % des cas), il s'agit d'un aspect d'ostéodystrophie (7-10-36-49-61-67-73-93).

Dans 7/48 cas (soit 14,5 % des cas), il s'agit d'ostéoporose (10-29-68-72).

Dans 4/48 cas (soit 8,3 % des cas), il s'agit d'un rachitisme (10-72-73).

- Comme l'état du squelette n'a été précisé radiologiquement que dans 69,5 % des cas, un certain nombre de lésions sont passées inaperçues. C'est ce que souligne l'étude anatomique où 6 cas d'ostéose scléreuse parathyroïdienne typique ont été trouvés (29-39-43-88). Dans 3 de ces cas, le squelette apparaît pourtant radiologiquement normal (39-43). A l'autopsie, on a mis aussi en évidence une hyperplasie parathyroïdienne dans 8 cas (29-36-39-43-61-73). C'est dans ce groupe que l'on retrouve 5/6 cas d'ostéose fibreuse (29-39-43). L'hyperplasie parathyroïdienne retrouvée anatomiquement a eu des conséquences particulièrement importantes dans le cas n° 1 de LJUNGQUIST

(61) où il existe sur les radiographies des pieds des calcifications artérielles, où l'autopsie a révélé l'existence d'un nodule calcifié intracutané d'un doigt et de dépôts calcifiés tubulaires, où l'on objective à plusieurs dosages une hypercalcémie.

g/- La tension artérielle.

- Elle est normale à la phase de début et d'état de la maladie. Mais elle peut augmenter à la phase terminale.

- Nous avons ainsi retrouvé 12 cas d'hypertension artérielle sur les 61 cas où la tension est consignée, soit dans 19,6 % des cas (7-8-36-61-67-83-93). Elle s'accompagne d'une hypertrophie cardiaque retrouvée anatomiquement dans 2 cas (61-83).

h/- Signes neurologiques.

- Ils sont quelquefois trouvés. FANCONI, dans sa publication initiale, signale 4/6 cas de convulsions. Par la suite, cette fréquence importante des cas avec crises convulsives n'a pas été retrouvée. Elles sont notées dans 9/69 cas, soit dans 13 % des cas. Il s'agit de crises convulsives terminales dans 4/9 de ces cas.

- Leur cause est souvent mal précisée et elles ne permettent pas de conclure à une atteinte neurologique particulière associée à la néphropathie (85).

- Il existe 7/69 cas de tétanie, soit dans 10,1 % des cas (10-43-102). L'étiologie en est souvent l'hypocalcémie.

- La phase terminale est fréquemment précédée d'un coma, comme dans les autres insuffisances rénales chroniques.

i/- Certains faits négatifs méritent d'être soulignés. Il n'existe jamais d'hématurie macroscopique, de troubles mictionnels, d'oe-

dème, de gros reins palpables.

Au total : il s'agit d'un ensemble symptomatique suffisamment évocateur pour que l'on puisse suspecter le diagnostic cliniquement (85). La notion familiale, l'intervalle libre entre la naissance et les premiers signes , la longue évolution sur un mode monosymptomatique, à type de syndrome polyurodipsique notamment, en sont les critères majeurs.

3)- Biologie.

Les signes biologiques sont d'abord les témoins d'une atteinte tubulaire distale dont la baisse du pouvoir de concentration des urines représente le stigmate essentiel sinon exclusif. Progressivement, cette symptomatologie fondamentale s'enrichit pour aboutir aux signes classiques d'insuffisance rénale globale.

De nombreux cas de la littérature n'ont pu être observés qu'à une phase tardive de la maladie. On doit donc tenir compte de ce fait pour interpréter le profil biologique de la maladie.

a/- La baisse du pouvoir de concentration des urines.

- C'est la cause du syndrome polyurodipsique et comme lui c'est le symptôme le plus précoce. Certains cas dépistés très tôt ont un trouble de la concentration sans polyurodipsie (36-61-67).

- Ce trouble peut rester isolé pendant plusieurs années.

- La pitressine ne le corrige pas.

- Il est constant, puisqu'il a été retrouvé dans tous les cas où l'on a pu pratiquer une épreuve de restriction hydrique (51/51 cas). Dans les observations où cette épreuve n'a pu être effectuée, on signale toujours une hyposthénurie (densité des urines n'excédant pas 1.010 en général).

- En hydropénie, la densité maxima des urines est de : 1.020 à 1.016 dans 2/50 cas,
1.015 à 1.011 dans 13/50 cas,
1.010 à 1.006 dans 30/50 cas,
inférieure à 1.006 dans 5/50 cas.
Elle n'est pas précisée dans un cas (68).
Cette baisse du pouvoir de concentration est donc très nette, mais elle n'atteint pas les valeurs extrêmes que l'on peut rencontrer dans d'autres circonstances, comme les diabètes insipides néphrogéniques ou centraux.

- Au cours de l'évolution, ce trouble a tendance à s'aggraver, comme le prouvent les épreuves de Volhard itératives qui ont pu être faites quelquefois (36-38-43-61).

- En privation hydrique, la clearance de l'eau libre est diminuée, comme a pu le montrer NORDIO (72) dans un de ses cas (Tc H_2O = + 0,63 ml/min/1,73 m2). Cet auteur a également étudié les effets de la Prednisone et du Chlorothiazide associés à l'hydropénie. La clearance de l'eau libre est de + 0,37 et + 0,17 ml/min/1,73 m2 dans chacun de ces cas.

- Lorsque l'épreuve de Volhard a pu être effectuée à la phase de début, le défaut de concentration est isolé, mais à une phase tardive un trouble de la dilution peut être noté, comme dans toute insuffisance rénale globale. Ainsi, le pouvoir de dilution est normal dans 27/43 cas, soit 62,7 % des cas, perturbé dans 12/43 cas, soit 27,9 % des cas, normal puis perturbé dans 4/43 cas, soit 9,3 % des cas.

b/- Les autres fonctions tubulaires.

- Elles sont en général peu perturbées et seules les fonctions tubulaires distales sont touchées. Les signes tubulaires proximaux sont pratiquement toujours absents.

- L'amino-acidurie est normale ou quelquefois un peu basse dans 28/29 cas où elle a été étudiée.

Il n'y a qu'un seul cas de MONGEAU (67) où l'on signale une augmentation isolée de la proline.

- Dans les 24 cas où cette recherche est précisée, on trouve 4 cas de glycosurie passagère et minime (10-61).

- Aucun cas d'hyperphosphaturie permanente n'est signalé.

- La calciurie est normale ou basse dans les 18 cas où elle est signalée (7-10-16-72-83).

- Dans 3/69 cas, une hypokaliémie modeste et passagère est signalée (49-63-73). Dans un de ces cas (63), une fuite potassique urinaire a été mise en évidence et a nécessité une supplémentation permanente en sel de potassium.

- L'hyperkaliémie (15/33 cas) est en général modeste et n'est notée que dans le cadre de l'insuffisance rénale terminale.

- Le sodium plasmatique est dans les limites de la normale à la phase de début. Il peut toutefois s'élever lors des épisodes de déshydratation. A la phase terminale, la natrémie est éminemment variable. On trouve dans la littérature 7/35 cas d'hypernatrémie et 5/35 cas d'hyponatrémie. Un syndrome de perte rénale de sodium a été retrouvé dans 3 cas (36-63-73). Il s'accompagne d'hyperaldostéronurie (63).

- Une hypocalcémie est signalée dans 13/46 cas, soit 28,2 % des cas où la calcémie est notée. Elle fait partie, en général, du tableau d'insuffisance rénale globale.

- Une acidose métabolique d'origine rénale existe dans 17/33 cas, soit dans 51,5 % des cas. Il s'agit en général d'un trouble tardif contemporain de l'insuffisance rénale globale ou d'un état de déshydratation. Le plus souvent, c'est une acidose hyperchlorémique. FANCONI (29), dans sa publication initiale, signale

que la régulation de l'équilibre acido-basique est troublée très tôt.

Quelques auteurs ont pu étudier la fonction rénale d'excrétion des ions H^+ et l'ammoniogenèse après des épreuves d'acidification au $ClNH_4$ (10-16). BROBERGER (10) trouve dans 2 cas, où les fonctions glomérulaires sont encore peu perturbées, un défaut discret d'acidification des urines et de l'ammoniogenèse. CHRISTIAENS (16), à propos de 4 cas, trouve une chute des index de clearance d'Elkinton (ClH^+ et ClAT) dans 2 cas, une augmentation correcte de l'acidité titrable dans 3 cas, une chute du pH sanguin dans les 4 cas . Il n'a pu préciser les possibilités de l'ammoniogenèse, n'a pas trouvé de fuite urinaire des bicarbonates et conclut à un respect relatif de la fonction rénale d'excrétion des ions H^+. NORDIO (72) note aussi dans 2 cas l'absence de fuite urinaire de bicarbonate et la chute de l'index de clearance d'Elkinton ClH^+.

Le petit nombre de cas étudiés avant la survenue de l'insuffisance rénale globale ne permet donc aucune conclusion dans ce domaine. Il serait pourtant intéressant de pouvoir connaître les possibilités de l'ammoniogenèse lors des phases de début et d'état de la maladie.

- Le Tm du PAH est nettement abaissé dans 10/11 cas où il est étudié (10-36-61-67-88). Mais, là encore, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un trouble précoce évoquant une atteinte tubulaire importante, car dans tous les cas où il est étudié il accompagne une chute nette des clearances glomérulaires. Dans un cas (43), le Tm PAH, comparé à la clearance de l'inuline, montre qu'il existe une diminution de la filtration glomérulaire, alors que l'excrétion tubulaire est normale.

- L'élimination de la PSP est perturbée de façon importante dans les 3 cas où elle est étudiée (49-72).

- La forme des ombres rénales est toujours normale dans les cas où elle est précisée.

2)- Etude des voies excrétrices.

- Elle n'a pu être effectuée par urographie intra-veineuse que dans 9 cas. Les voies excrétrices ont été opacifiées par urétéropyélographie rétrograde dans 12 cas dont 3 déjà explorées par urographie intra-veineuse. 4 cas ont été explorés par l'une ou l'autre méthode. Les voies excrétrices ont donc été opacifiées dans 22/69 cas, soit dans 31,8 % des cas seulement. Dans un cas (68), on précise qu'il n'y a pas "de signe d'uropathie malformative".

- Parmi ces 22 cas, 18 fois l'aspect des voies excrétrices est normal (81,8 % des cas) ; 4 fois, il existe des anomalies mineures :

. à l'urographie intra-veineuse, il s'agit d'une hypotonie discrète des calices dans un cas (cas 40), d'une légère hypotonie pyélique dans un cas (cas 41) ;

. à l'urétéropyélographie rétrograde, il s'agit, dans 2 cas, d'une atrophie pyélo-calicielle plus nette à droite (cas 11-15) ; ces aspects sont considérés comme étant la conséquence de la rétraction rénale.

- Une cystographie a été faite dans 8/69 cas (83-16-67). Elle est strictement normale dans 5/8 cas et il n'y a pas de reflux vésico-urétéral dans 7/8 cas. Dans 2/8 cas, la vessie est augmentée de volume (16) ; dans 1/8 cas (83), il existe un reflux urétéral droit épisodique passif sans dilatation de l'uretère.

- La cystoscopie est normale dans les 4 cas où elle a été effectuée (7-49-73-83).

On remarque donc que la recherche d'un reflux n'a été faite que dans 11,5 % des cas et que l'ensemble des voies excrétrices n'a été exploré que dans 31,8 % des cas du vivant du malade. Si l'on ajoute les 21 cas non explorés radiologiquement où ces voies excrétrices sont signalées comme normales ou subnorma-

les dans les comptes rendus anatomiques, on totalise 43/69 cas (soit 62,3 % des cas) où l'on précise leur état.

IV - LES RECHERCHES ETIOLOGIQUES.

- Dès 1951, FANCONI signale qu'il n'a pu mettre en évidence, dans ses cas, aucun facteur toxique, vasculaire, infectieux ou métabolique, aussi bien d'après les données cliniques qu'anatomiques. Depuis, les recherches étiologiques ont toujours été négatives et la néphronophtise a toujours pu être distinguée des autres tubulopathies familiales et des diverses malformations rénales.

- On remarquera seulement que le détail des recherches étiologiques est assez rarement donné dans les différentes publications, notamment en ce qui concerne les affections métaboliques, et que certains auteurs (67) ne nient pas formellement la possibilité de causes toxiques, bien qu'ils ne puissent apporter des preuves objectives formelles.

V - EVOLUTION - PRONOSTIC.

- Le pronostic est toujours fatal, l'évolution se faisant inexorablement vers l'insuffisance rénale chronique aboutissant à la mort.

- Il existe quelques petites variations dans les schémas évolutifs rencontrés, d'autant que de nombreux cas ne sont dépistés que tardivement et que la période de début ne peut être décrite qu'à travers l'interrogatoire.

- Une notion fondamentale ressort toutefois de l'analyse de ces observations : l'existence d'un intervalle d'une ou plusieurs années entre l'apparition du trouble de la concentration des urines ou de la polyurodipsie et la survenue de l'insuffisance rénale globale. Cet intervalle a pu être calculé dans 58 cas. Dans 47/58 cas, il est supérieur à 2

ans (soit 81 % des cas) ; dans 23/58 cas, il est supérieur à 5 ans (soit 39,6 % des cas) ; il n'est inférieur à un an que dans 8/58 cas (soit 13,7 % des cas).

- 46/69 observations concernent des enfants décédés au moment de la publication (soit 66,6 % des cas).

A propos de ces 46 cas, nous avons représenté sur le Tableau N° 2 le nombre de décès correspondant à chaque tranche d'âge. Nous remarquons :

. que les âges extrêmes vont de 4 ans à 27 ans ;

. que la majorité des décès sont survenus entre 6 et 15 ans (39/64 cas, soit 84,7 % des cas) ;

. qu'il n'y a que 4 cas décédés au-delà de 15 ans (soit 8,6 % des cas).

L'âge moyen de la mort est de 10 ans 1 mois.

- Dans 43/69 observations précisant les âges de début et les âges de décès, on peut calculer que la survie moyenne à dater de l'âge où furent notés les premiers signes de la maladie est de 6 ans 1 mois. Ceci souligne le sombre pronostic qui accompagne cette affection.

- Aucun cas, à notre connaissance, n'a fait l'objet d'une transplantation rénale. Elle fut décidée dans le cas de PEDREIRA (73), mais une infection intercurrente y hâta l'évolution à 14 ans.

VI - ETUDE ANATOMIQUE.

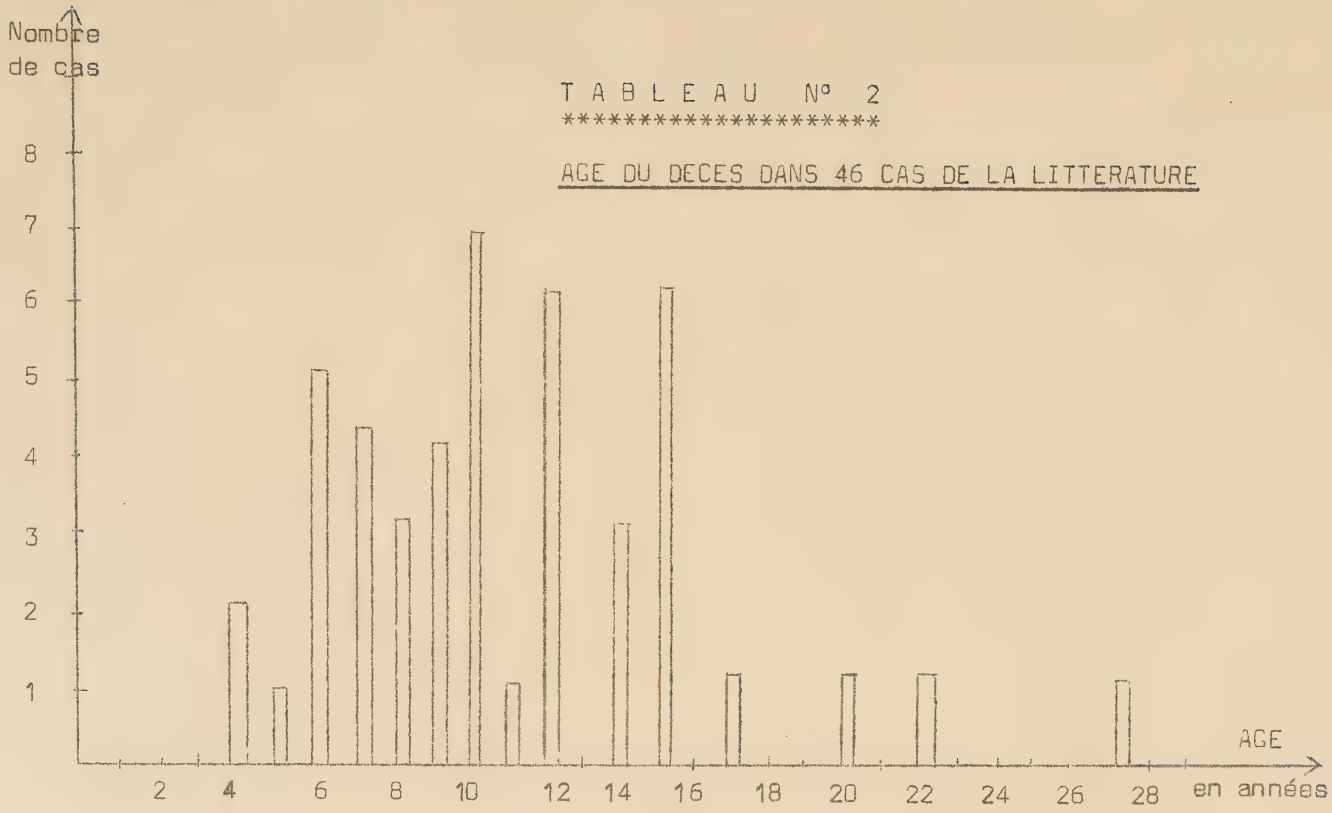
1)- Matériel d'étude.

- 43/69 cas ont été étudiés sur le plan anatomique, soit 62,3 % des cas.

- Dans ce groupe, l'étude a été faite sur des prélèvements autopsiques dans 28/43 cas, soit 65,1 % des cas ; sur des prélèvements biopsiques, dans 17/43 cas, soit 34,9 % des cas, dont 16/17 par ponction-

T A B L E A U N° 2
****

AGE DU DECES DANS 46 CAS DE LA LITTERATURE



biopsie rénale et 1/17 par biopsie chirurgicale.

- L'âge moyen des contrôles biopsiques est de 10 ans ; étant donné l'âge moyen de la mort, on peut considérer qu'ils ont en général était faits lors d'une phase avancée de l'affection.

- Il s'agit malgré tout d'un matériel hétérogène. L'étude biopsique en particulier ne peut donner qu'une idée parcellaire sur la diffusion des lésions ; elle renseigne mal sur l'état de la médullaire, laisse ignorer certaines lésions tels les kystes. Dans les 2 cas (36-83) étudiés par les deux méthodes, les lésions objectivées sont certes semblables, mais non point superposables ; les lésions kystiques ont notamment été ignorées chaque fois à la biopsie.

- Tous les cas ont été étudiés en microscopie optique. Un seul cas (73) l'a été également en microscopie électronique.

2)- Etude macroscopique des reins.

a/- La diminution de volume des reins

fait partie du tableau initialement décrit par FANCONI (29) qui dénomma aussi cette affection "le petit rein contracté idiopathique".

- Cette atrophie est d'ailleurs variable dans son importance.

- Le poids de chaque rein est entre 90 et 60 g dans 5/25 cas (cas 17-49-57-66-69) ; entre 60 et 30 g dans 5/25 cas (cas 9-15-20-21-38) ; en-dessous de 30 g dans 4/25 cas (cas 3-38-41-56).

- Les reins sont décrits avec un volume nettement diminué dans 10/25 cas (cas 6-8-12-13-14-18-26-29-34-36) et avec un volume légèrement diminué dans 1/25 cas (cas 55).

On peut donc considérer que tous les degrés

d'atrophie sont possibles et qu'il existe à peu près autant de reins très atrophiques que de reins modérément ou peu diminués de volume.

- L'atteinte est bilatérale et généralement symétrique. Il n'y a que 2/25 cas (39-83) où l'on signale une asymétrie du volume des reins.

b/- Aspect macroscopique.

- En général, il n'existe pas d'adhérences capsulaires et ces petits reins sont facilement décapsulables. Il n'y a que 3/28 cas où la décapsulation a été difficile (7-63-88).

- La coloration est souvent pâle et la surface un peu granuleuse.

- La présence de kystes macroscopiquement visibles ne fait pas partie de la description de FANCONI, mais de nombreux auteurs ont, depuis, noté leur existence. Ils parsèment la surface du rein ou peuvent n'apparaître qu'à la coupe. Ils ont été retrouvés dans 14 cas parmi les 28 cas étudiés post-mortem, soit dans 50 % des cas. Leur taille est variable ; malheureusement, elle est rarement bien précisée ; elle est de l'ordre de 0,1 à 2 mm de diamètre. Sur la même coupe, on trouve toujours des kystes de tailles différentes. Leur siège est uniquement médullaire dans 4/14 cas (61-67) et touchant alors surtout les pyramides ; médullaire et cortical dans 8/14 cas (7-8-36-50-73-83-102), avec une prédominance médullaire dans 4 de ces 8 cas (50-7-60). Leur siège n'est pas précisé dans 2/14 cas (43-63). Ils sont en général assez nombreux, rarement très nombreux.

- A la coupe, il existe une atrophie diffuse qui en général prédomine sur la corticale. Le cortex est seul aminci (mesurant 2 à 3 mm d'épaisseur) dans 9/15 cas où cette lésion est précisée. Dans 6/15 cas, l'atrophie est cortico-médullaire avec souvent une prédominance corticale. IVEMARK (50), dans ses cas, note un respect de l'épaisseur de la médullaire et en

fait un caractère essentiel de l'affection. Nous constatons pourtant qu'il existe un amincissement de la médullaire dans 40 % des cas.

- La jonction cortico-médullaire est souvent effacée, irrégulière (13/28 cas étudiés post-mortem). Quelquefois, elle a disparu. Dans 14/28 cas, son aspect n'est pas précisé. Dans un cas (8), elle est normale.

- On précise que les voies excrétrices sont strictement normales dans 16/28 cas (57,1 % des cas). Leur état n'est pas précisé, mais implicitement considéré comme normal dans 5/28 cas (39-67-93). Dans 7/28 cas (25 % des cas), il existe des anomalies mineures : uretères très discrètement dilatés dans 2 cas (29-102), dilatation discrète du bassinet dans 2 cas (43),

augmentation du volume de la vessie sans épaississement des parois dans 1 cas (83), bassinet un peu dilaté et vessie très distendue avec parois épaissies dans 1 cas (102), présence de pus dans la vessie avec pétéchies et aspect inflammatoire des calices et des bassinets dans 1 cas où il y a eu une infection urinaire après les manoeuvres urologiques (49).

3)- Etude microscopique des reins.

a/- La diffusion des lésions

est tout à fait caractéristique. Elle ne fait défaut que dans 2 cas de CHRISTIAENS (16) où les lésions sont segmentaires à prédominance sous-capsulaire avec alternance de zones saines et de zones atteintes. Dans tous les autres cas, la destruction du parenchyme rénal est diffuse, quoique d'intensité variable d'un endroit à l'autre et d'un cas à l'autre. Il y a souvent intrication de zones très atrophiques et de zones moins atrophiques.

b/- La prédominance des lésions tubulo-interstitielles a été remarquée par tous les auteurs, mais à un stade avancé de la maladie cette prédominance

devient quelquefois très relative et difficile à établir.

c/- Les glomérules.

- L'intensité des altérations glomérulaires et le pourcentage de glomérules atteints sont variables. Il existe tous les degrés entre les cas où la plupart des glomérules sont normaux et ceux où tous sont touchés à des degrés variables par le processus de hyalinisation. Dans 20/35 cas, soit 57,1 % des cas, on note l'existence de glomérules normaux. S'ils ne sont pas touchés par le processus de hyalinisation, ces glomérules décrits comme normaux sont quelquefois dilatés ou hypertrophiés (9/20 des cas). Ces dilatations glomérulaires sont rencontrées notamment dans la région sous-capsulaire.

- A côté de ces faits, IVEMARK (50), à propos des 2 cas de BROGERGER (10), note que certains kystes corticaux sont faits de glomérules dont le floculus est plus ou moins atrophié. Il les considère pour cette raison comme des glomérules dilatés. L'épaississement pariétal de ces glomérules est variable ; dans certains cas, l'épaississement est dû à la présence de fibres élastiques ou de réticuline ; il est PAS négatif. Il n'y a aucune corrélation entre la taille de ces kystes et la nature de l'épaississement pariétal ou le degré d'atrophie du floculus. Régulièrement sphériques, ils ne communiquent pas avec les tubules, bien que des tubes atrophiés aient pu être identifiés à leur voisinage. Ces faits ont rarement été décrits par la suite.

- Les lésions glomérulaires sont en fait caractérisées par une dégénérescence hyaline concentrique à partir de la couche pariétale capsulaire, dont les degrés sont variables. Différents aspects peuvent se voir sur une même coupe, en proportion variable suivant les cas.

. Les glomérules les moins atteints sont caractérisés par un épaississement plus ou moins important de la capsule de Bowman, qui est lamellaire,

entourée d'anneaux concentriques de fibres collagènes, alors que le floculus est intact. Dans un certain nombre de cas, cet épaississement pariétal prend le bleu Alcian PAS, ce qui prouve l'existence de mucopolysaccharides neutres.

. A un stade plus avancé, cette simple sclérose périglomérulaire se complète, le floculus est envahi par la sclérose à partir de la périphérie.

. Dans les glomérules les plus atteints, la sclérose envahit le reste du glomérule, la hyalinisation est plus ou moins importante, aboutissant à l'aspect classique du glomérule en "pain à cacheter" dont le nombre est variable suivant les cas, assez élevé en général.

. Bien que ce soit difficile à codifier, on peut qualifier l'atteinte glomérulaire d'importante ou de très importante dans 24/34 cas, soit dans 70,5% des cas.

. La sclérose périglomérulaire n'existe jamais à l'état isolé.

. On n'observe pas de prolifération épithéliale de la capsule de Bowman ni de prolifération endothéliale.

- Implicitement ou explicitement, la plupart des auteurs, après HOOFT (49), puis IVEMARK (50), pensent que les lésions tubulaires précèdent les lésions glomérulaires. L'absence de tubes intacts autour de glomérules sensiblement normaux, la prédominance de l'atteinte tubulaire semblent confirmer la nature secondaire des lésions glomérulaires.

d)- Les tubes.

- L'atteinte tubulaire est très importante et de ce fait caractéristique.

- Des zones où les tubes sont atrophiés alternent avec des zones où les tubes sont dilatés, plus ou moins groupés en amas.

- De nombreux tubules atrophiques ou hypertrophiques ont une vitrée épaissie de façon irrégulière, massive ou non, PAS positive. Cet épaississement de la membrane basale tubulaire est toujours retrouvé, sauf dans un cas (83). Dans 6/43 observations, cette lésion n'est pas précisée ; dans 18/37 cas, elle est importante ou très importante (48,6 % des ca). Elle prédomine dans la moitié distale du néphron. Certains auteurs la considèrent comme un élément essentiel du diagnostic anatomique (43-50-83).

- L'atrophie tubulaire existe dans tous les cas et elle peut être qualifiée d'importante ou de très importante dans 34/41 cas, soit 82,9 % des cas.

- La dilatation tubulaire est aussi présente dans la quasi-totalité des observations ; elle ne manque que dans un cas (102), mais elle ne peut être qualifiée d'importante ou de très importante que dans 15/41 cas, soit 36,5 % des cas.

- IVEMARK (50), grâce à des études de coupes sériées et de micro-angiographies, a pu décrire en détail les lésions de chaque partie du néphron. Un certain nombre de ses constatations ont pu être confirmées par d'autres auteurs (61), mais de nombreux observateurs font remarquer que l'intensité des lésions rend souvent difficile la reconnaissance des différentes parties du tubule. Les lésions décrites par IVEMARK, à propos de 2 cas de BROBERGER (10), sont superposables à celles des premières observations et notamment à celles de FANCONI (29), mais il est le premier à insister sur la présence de cavités kystiques intra-parenchymateuses. Pour ces mêmes auteurs, les lésions les plus caractéristiques sont celles qui touchent l'anse de Henlé. Leurs constatations essentielles sont les suivantes :

. Le tube contourné proximal est relativement moins atteint que les autres segments. Il peut être atrophié ou être le siège de dilatations. Quelquefois, la vitrée est épaissie, PAS positive et quelques cellules tubulaires contiennent des granulations

hyalines PAS positives.

. Fait essentiel, la branche descendante de l'anse de Henlé est hypertrophiée et flexueuse, mais de façon variable. Les cellules tubulaires y ont un aspect subnormal. La vitrée des tubes est légèrement épaissie, PAS positive. Dans plusieurs cas, le coude de l'anse de Henlé est dilaté, prenant à l'extrême l'aspect d'un petit kyste médullaire de 2 mm de diamètre environ. Les deux branches de l'anse de Henlé peuvent s'aboucher dans un de ces kystes.

. La branche ascendante de l'anse de Henlé et les tubes contournés distaux sont le siège de lésions variables. Leur vitrée épaissie de façon massive, PAS positive, écrase plus ou moins l'épithélium qui est aplati et peut même oblitérer la lumière tubulaire. Dans ce dernier cas, les cellules épithéliales ont disparu et le tube n'est plus représenté que par une plage de substance colloïde PAS positive.

. Les tubes collecteurs sont normaux. Quelquefois, ils sont un peu dilatés dans la région papillaire.

. Grâce à des études micro-angiographiques, IVEMARK a pu, en outre, préciser les connexions vasculaires des segments atteints. Dans la corticale amincie, la vascularisation est réduite ; les artères interlobaires et afférentes des glomérules sont très tortueuses, ce qui serait un témoignage de la rétraction corticale. Dans la médullaire, les vasa recta sont au contraire bien visualisés, droits ou à peine sinueux. Lorsque les capillaires glomérulaires se rompent pendant l'injection, le produit de contraste emplit le néphron et permet de voir que l'anse de Henlé sinueuse s'enroule autour de ces vaisseaux rectilignes comme le serpent d'Esculape.

Grâce à un index opaque étudié en cinémicro-angiographie, cet auteur a, en outre, montré que les tortuosités de la branche descendante de l'anse de Henlé sont dues à un accroissement de lon-

gueur (x 3,3) et non à une distorsion mécanique. Ayant pu calculer qu'il existait aussi, dans cette portion du tubule, une augmentation de l'épaisseur du parenchyme, il en conclut que le volume parenchymateux de ces branches descendantes sinueuses de l'anse de Henlé est onze fois plus grand que normalement. Il y a donc hyperplasie de ce segment.

- Les cavités kystiques : En plus des 14 cas avec macrokystes, 3 cas sont décrits avec des microkystes (83-88), ce qui porte à 17/43 le nombre des cas avec kystes (soit 39,5 % des cas). Ces cavités kystiques, dont la taille est variable, siègent dans la corticale et surtout dans la médullaire. Elles sont bordées par un épithélium aplati, cubique ; la vitrée y est souvent difficile à objectiver. Certains kystes corticaux correspondent, comme l'a montré IVEMARK (50), à des glomérules dilatés. Pour cet auteur, les kystes médullaires sont de deux types :

. Certains correspondent à des dilatations du fond de l'anse de Henlé, comme semble le confirmer l'opacification du néphron qui entraîne quelquefois l'injection d'un petit kyste médullaire.

. Les autres kystes correspondent à des ectasies du tube collecteur. Leur épithélium est quelquefois stratifié, mais ils n'ont pas de connexions avec les calices et ne contiennent pas de calculs, à l'opposé des reins en éponge.

e)- L'infiltration du tissu interstitiel

par des cellules rondes (lymphocytes, plasmocytes) est en général importante. Ces infiltrats prédominent dans les zones où les tubes sont atrophiés et il peut être difficile de différencier ces tubes atrophiés de l'infiltrat. Pour cette raison, la plupart des auteurs, à la suite de FANCONI, pensent que ces infiltrats sont dus à un processus de résorption en rapport avec la destruction du parenchyme rénal, plutôt qu'à un processus inflammatoire. La plupart des auteurs notent l'absence quasi totale de polynucléaires.

f)- La sclérose interstitielle

accompagne cet infiltrat. Elle est d'intensité variable, mais ne manque jamais. Elle est faite de fibres collagènes quelquefois hyalinisées, quelquefois bien individualisées, et prédomine souvent dans la médullaire.

g)- Les artères

sont en général normales. Quelquefois, il existe un épaississement discret de la média et/ou de l'intima (13/43 cas, soit 32,5 % des cas). Parmi ces 13 cas, on note que, dans 3 cas, les lésions artériolaires sont assez importantes : nécrose fibrinoïde sous-intimale des artérioles, aspect en bulle d'oignon des petites artères dans un cas de ROYER (83), artériolosclérose dans deux cas de SENIOR (93). Une hypertension artérielle existait dans ces trois cas.

h)- La présence de cristaux

n'est signalée que dans une observation (61). Il s'agit de cristaux tubulaires.

L'étude au microscope électronique (73) a surtout permis de préciser l'épaississement des membranes basales glomérulaires et tubulaires.

4)- Etude des autres organes.

- Une hyperplasie des parathyroïdes a été notée dans 8/28 autopsies (28,5 % des cas). Il s'agit d'une hyperplasie portant sur les cellules principales. C'est parmi ces cas que l'on trouve des lésions osseuses d'ostéose fibreuse de type parathyroïdien.

- Les surrénales sont augmentées de volume dans 5/28 cas.

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Nous avons résumé dans le Tableau N° 3 les différents diagnostics qui peuvent se poser.

TABLEAU N° 3
****

PRINCIPAUX ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

MALADIES	DIFFERENCES CLINIQUES avec la néphronophtise	DIFFERENCES ANATOMIQUES avec la néphronophtise
Glomérulo-néphrite chronique	- Polyurodipsie absente. - Histoire clinique évocatrice. - Hématurie - Cylindrurie - Protéinurie importante - Quelquefois syndrome néphrotique	- Lésions glomérulaires généralisées. - Proliférations endothéliale et épithéliale glomérulaire fréquentes.
Pyélonéphrite chronique bactérienne	- Notion de pyurie à répétition avec troubles mictionnels, signes infectieux - Bactiurie - Hyperleucocyturie	- Reins de volume souvent inégal avec contours irréguliers - Infiltrats inflammatoires avec présence de polynucléaires - Alternance de zones saines et atrophiques de disposition radiée
Uropathies	- Histoire différente avec épisodes d'infections urinaires - Hyperleucocyturie, bactiurie - Hydronéphrose ou autres anomalies visualisées après opacification des voies excrétrices.	- Atrophie du parenchyme rénal avec dilatation des voies excrétrices - Signes inflammatoires dans le parenchyme et les voies excrétrices - Anomalies morphologiques des voies excrétrices
Dysplasies rénales	- Début très précoce - Images quelquefois évocatrices au niveau des calices et du bassinet. - Pas d'élément familial.	- Reins souvent de volume inégal - Inclusions dysembryoplasiques (glomérules primitifs, cartilage, oligonéphronie) - Uropathies associées.

Reins polykystiques et multikystiques	- Douleurs lombaires - Gros reins palpables - Hématurie intermittente - Infections fréquentes - Aspects radiologiques souvent typiques	- Reins augmentés de volume - Formations kystiques importantes - Malformations associées
Reins en éponge	- Coliques néphrétiques - Hématurie intermittente - Aspect typique à UIV.	- Lésions localisées à la médullaire et aux papilles avec calculs et signes inflammatoires - Communication des kystes avec calices
Acidose rénale primitive	- Acidose hyperchlorémique très importante et précoce - Hypercalciurie - Hypokaliémie avec hyperkaliurie	- Néphrocalcinose typique
Diabète insipide néphrogénique	- Filtration glomérulaire normale	- Rein histologiquement normal
Hyperparathyroïdie	- Calcémie très augmentée - Calciurie très augmentée - Néphrocalcinose - Hypertension artérielle	- Néphrocalcinose avec signes inflammatoires - Lésions vasculaires
Hyperaldostéronisme	- Troubles électrolytiques sanguins et urinaires typiques	- Néphropathie hypokaliémique fréquente ou rein normal
Néphropathie des Balkans	- Distribution géographique - Enfants rarement atteints	- Irrégularité de l'atrophie corticale - Infiltrat par des cellules inflammatoires (polynucléaires)
Oxalose	- Lithiase urinaire, néphrocalcinose - Cristaux (moelle - cornée) - Hyperoxalurie	- Présence de cristaux d'oxalate dans les reins et les autres organes - Lithiase
Cystinose	- Sd. de Toni-Debré-Fanconi - Cristaux de cystine (moelle, cornée)	- Thésaurismose cystinique - Croissants épithéliaux.

Cinq points méritent d'être soulignés :

1- Cliniquement, le syndrome polyuorodipsique peut simuler un diabète insipide néphrogénique.

2- Lorsque le type anatomique de la néphropathie est connu, il convient d'éliminer toutes les formes secondaires de néphrite tubulo-interstitielle chronique. Seule une enquête étiologique complète peut y parvenir.

3- L'enquête étiologique ayant été menée à son terme et possédant les éléments anatomiques, deux diagnostics peuvent rester difficiles à éliminer : les hypoplasies rénales et les pyélonéphrites chroniques bactériennes.

4- Les formes non familiales posent un très difficile problème diagnostique, d'autant que leur place nosologique est encore mal définie.

5- Un problème du même ordre se pose à propos de la maladie kystique médullaire.

1)- Les diabètes insipides.

La polyurodipsie est l'un des symptômes fondamentaux de la néphronophtise, et elle y évolue longtemps de façon isolée. On doit donc la distinguer de celle des autres diabètes insipides. Non pas le diabète familial pitresso-sensible qui est aisément éliminé par l'épreuve à la pitressine, mais le diabète insipide néphrogénique héréditaire qui peut réaliser un tableau clinique très voisin.

Dans cette affection, cependant, la survenue du syndrome polyurodipsique y est plus précoce. Les garçons y sont pratiquement les seuls atteints ; le trouble de la concentration y est plus important, de même que la polyurie et la polydipsie ; les fonctions glomérulaires y restent strictement normales. Pourtant, l'erreur qui est grave sur le plan pronostique est souvent relatée dans la littérature. De nombreux cas de néphronophtise ont ainsi été traités dans ce sens pendant toute la phase initiale. Seul l'examen

anatomique permet de lever le doute : il n'existe pas d'atteinte rénale histologiquement visible dans le diabète insipide néphrogénique.

2)- Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques secondaires.

a/- Malformations rénales.

- Les épisodes d'infections urinaires et surtout les anomalies morphologiques des voies excrétrices doivent permettre de reconnaître les différentes uropathies malformatives ou obstructives. Leur reconnaissance peut être difficile au stade d'insuffisance rénale globale. L'opacification des voies excrétrices est alors difficile ou comporte des dangers lorsqu'on utilise les investigations urologiques. Elles ont ainsi précipité l'issue fatale dans le cas de HOOFT.

- L'existence de gros reins irréguliers, d'hématuries intermittentes, d'anomalies radiologiques évocatrices permet d'évoquer aisément les reins polykystiques héréditaires et les reins multikystiques.

- Les modifications radiologiques au niveau des calices et éventuellement l'examen anatomique permettent de ne pas méconnaître les reins en éponge.

b/- Néphropathies tubulaires, secondaires ou non à un désordre métabolique.

- La néphronophtise ne comporte pas d'hypokaliémie précoce et importante, d'acidose majeure et précoce, d'hypercalciurie, de néphrocalcinose. Ces éléments négatifs la distinguent donc des hypokaliémies familiales idiopathiques, des hypercalciuries, des hyperparathyroïdies primitives et des acidoses rénales primitives.

- La cystinose, avec son début précoce, son syndrome tubulaire proximal avec diabète gluco-aminé, l'existence de cristaux de cystine dans la moelle, la

cornée, la conjonctive, apparaît très différente.

- L'oxalose se distingue de la néphronophtise du fait de la néphrocalcinose, de l'hyperoxalurie, des stigmates de thésaurismose oxalique qui peuvent toutefois être difficiles à objectiver.

- Si la néphronophtise associée au stade d'insuffisance rénale comporte une hyperuricémie, l'uraturie y reste basse, ce qui la distingue des dyspurinies congénitales survenant chez le garçon et dont certaines s'accompagnent d'une encéphalopathie particulière.

- La maladie de Wilson comporte des signes associés et une néohropathie très différents de ce que l'on observe dans la maladie de Fanconi.

3)- Les hypoplasies rénales et surtout les pyélonéphrites chroniques bactériennes peuvent poser des problèmes difficiles à résoudre.

a)- Les hypoplasies rénales.

L'examen anatomique permet théoriquement de les différencier facilement de la néphronophtise. Mais lorsque l'examen histologique porte sur un fragment biopsique et/ou que la symptomatologie est atypique (début précoce, forme non familiale), le diagnostic peut être difficile.

Deux éléments sont particuliers aux hypoplasies : elles ne sont pas familiales et leur début est précoce. Les différentes formes d'hypoplasies comportent des stigmates qui permettent de les reconnaître.

L'hypoplasie avec dysplasie se caractérise par un syndrome glomérulaire précoce, l'association fréquente à une uropathie malformative ou à d'autres malformations (coarctation, imperforation anale), la présence de structures dysembryoplasiques dans le parenchyme rénal sous forme de tubes primitifs indiffé-

renciés, ou peu différenciés, de glomérules primitifs, de kystes sous-corticaux, d'îlots lymphoïdes à centre germinatif, dont l'abondance et la répartition sont cependant très variables (généralisée ou partielle en îlots).

L'hypoplasie rénale segmentaire s'accompagne d'une hypertension artérielle constante et le plus souvent sévère, de lésions unilatérales localisées avec atteintes artériolaires évocatrices.

L'hypoplasie rénale avec oligonéphronie se caractérise par une atrophie rénale encore plus importante que celle que l'on observe dans la néphronophtise, par la rareté et l'hypertrophie des glomérules (86).

Tous les arguments histologiques suscités perdent en fait leur valeur discriminative lorsqu'il s'agit de pièces biopsiques. Il est alors pratiquement impossible d'exclure le diagnostic histopathologique de pyélonéphrite sur rein dysplasique. On attachera cependant une certaine valeur à l'existence de tubules tortueux et atrophiques, à l'épaississement de la vitrée des tubes, aux microkystes médullaires qui sont suggestifs de néphronophtise (61).

b)- Les pyélonéphrites chroniques bactériennes

posent le problème le plus difficile à résoudre lorsqu'il s'agit d'un syndrome type néphronophtise isolé, dans une fratrie par ailleurs normale ou chez un enfant unique. Les données cliniques, biologiques et évolutives peuvent être semblables dans les deux affections.

- Dans un certain nombre de cas, on peut rapidement conclure à l'origine bactérienne s'il s'agit d'une pyélonéphrite chronique unilatérale ou d'une pyélonéphrite associée à une uropathie malformative ou obstructive, ou lorsque l'examen des urines révèle une infection urinaire avec leucocyturie élevée et bactiurie, car dans la néphronophtise les voies excrétrices sont normales ou peu modifiées, l'atrophie

rénale est bilatérale et symétrique, les culots urinaires et les comptes d'Addis y sont normaux.

- Dans les cas litigieux, lorsque l'infection urinaire est ancienne et que les voies excrétrices sont subnormales, l'étude anatomique permet d'orienter le diagnostic.

Dans les pyélonéphrites bactériennes :

. Les reins sont souvent inégaux.

. Leur surface est irrégulière.

. La capsule est adhérente et difficile à enlever.

. Au microscope, l'infiltrat inflammatoire est très important et surtout il n'intéresse que des zones nettement délimitées, alors que les territoires voisins sont absolument sains. Ces zones souvent atrophiques ont souvent une disposition radiée ou sous-capsulaire et ce caractère focal des lésions est une caractéristique fondamentale. Cependant, à un stade terminal, les lésions peuvent perdre leur caractère insulaire, car la néphrite interstitielle devient diffuse.

. La muqueuse des voies excrétrices est le siège de signes inflammatoires.

Tous ces éléments s'opposent schématiquement à ce qui caractérise les lésions anatomiques dans la néphronophtise, où l'on trouve :

. une atrophie symétrique des deux reins ;

. une décapsulation rénale facile ;

. au microscope, des lésions diffuses ne respectant aucun territoire, des infiltrats plus discrets, une fibrose plus dense, des atteintes tubulaires un peu particulières du fait de l'existence de zones d'atrophie et de zones d'hypertrophie et de l'épaississement de la vitrée ;

. des voies excrétrices à muqueuse normale.

En fait, ces différences ne sont pas absolues et le diagnostic peut être délicat. Les difficultés sont grandes lorsque la discussion porte sur un prélèvement biopsique. Dans ce cas, la médullaire n'est pas intéressée et l'on sait que les lésions de pyélonéphrites bactériennes sont surtout typiques, au début, à ce niveau. Il est enfin difficile de juger de la diffusion des lésions sur un tel fragment. Ces restrictions font que de nombreux arguments histologiques peuvent perdre de leur valeur et que le meilleur élément de différenciation reste l'absence de pyurie ou de bactiurie significative (73).

4)- Les "formes non familiales de néphronophtise".

Il en existe 13 observations, représentant 18 % des cas de néphronophtise.

RASZEK (77) en décrit 1 cas, BROBERGER (10) 4 cas, BOLLETTI-FAVINI (8) 1 cas, MONGEAU (67) 1 cas. Tous ces auteurs pensent que ces observations représentent des formes sporadiques et les intitulent néphronophtise.

ROYER (83), à propos de 4 cas, considère que le caractère familial est indispensable pour porter ce diagnostic et il classe les observations qu'il présente dans un nouveau groupe : "Les néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques", qu'il considère comme un cadre d'attente. Cet auteur pense, en effet, qu'il est actuellement impossible de conclure et que si certains de ces cas représentent sûrement des formes sporadiques de néphronophtise, d'autres peuvent répondre à d'autres entités morbides. BERTAGGIA (7) intitule aussi les 2 cas qu'il présente "néphropathie tubulo-interstitielle chronique idiopathique infantile", mais considère qu'il s'agit de cas sporadiques de néphronophtise juvénile idiopathique.

- Dans les 13 cas non familiaux, les signes cliniques, biologiques, évolutifs, anatomiques sont identiques à ceux de la maladie décrite par FANCONI.

En effet, dans ces 13 cas :

. l'intervalle libre entre la naissance et l'apparition des premiers symptômes est en moyenne de 7 ans 2 mois ;

. les premiers symptômes sont représentés par la polyurie et la polydipsie dans 11/12 cas (soit 91,5 % des cas) ;

. le trouble de la concentration et la polyurodipsie ont été présents lors de l'évolution de l'affection dans tous les cas ;

. l'intervalle libre entre la survenue du trouble de concentration et celle de l'insuffisance rénale globale est en moyenne de 4 ans 6 mois ;

. la survenue de l'insuffisance rénale globale a été constante ;

. elle a été fatale dans 9/13 cas au moment de la publication (69,2 % des cas) ;

. l'âge moyen de la mort y est de 11 ans 1 mois.

Ces faits sont superposables à ceux qui caractérisent la néphronophtise juvénile familiale (Cf. Tableau N° 4); des éléments anatomiques, enfin, sont tout à fait identiques (83).

- On remarquera que le nombre des collatéraux dans ces 13 familles est très faible.

Dans 8/13 familles, la fratrie est limitée à 1 enfant.
Dans 2/13 familles, il s'agit d'un enfant unique.
Dans 1/13 familles, la fratrie comprend 3 enfants sains.
Dans 2/13 familles, on ne connaît pas le nombre de la fratrie.

- L'identité de la symptomatologie, le caractère limité de la fratrie, alors qu'il s'agit d'une affection récessive autosomique, sont autant d'arguments pour penser qu'il s'agit de cas sporadiques de néphronophtise juvénile familiale. MANGOS (63) propose donc d'employer le terme de néphronophtise sans y adjoindre les autres qualificatifs. Ce terme est assez particu-

SYMPTÔMES	NEPHRONOPHTISE		"NEPHRONOPHTISE NON FAMILIALE"	
	Nombre de cas ou âge	Pourcentage	Nombre de cas ou âge	Pourcentage
Moyenne de l'âge d'apparition des premiers symptômes	4 à 11 m.		7 à 2 m.	
Polyurodipsie premier symptôme	47/68	69,1 %	11/12	91,5 %
Polyurodipsie et trouble de concentration	62/66	93,9 %	13/13	100 %
Intervalle entre le trouble de concentration et l'insuffisance rénale > 2 ans	47/58	81 %	10/11	90,9 %
Décès par insuffisance rénale	46/69	66,6 %	9/13	69,2 %
Age moyen de la mort	10 a. 1 m.		11 a. 1 m.	

TABLEAU Nº 4

lier pour reconnaître ce syndrome et en même temps il n'est pas trop restrictif, ce qui permettra de le compléter quand son étiologie sera clairement établie, et ce qui autorise d'y inclure actuellement les cas non familiaux et les cas survenant chez les adultes.

- Cependant, d'autres auteurs (16-83), voulant rester fidèles à la description princeps de FANCONI, pensent qu'il faut considérer pour le moment les cas non familiaux comme des "néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques". Le facteur familial constitue en effet une donnée nosologique très importante, bien qu'il soit actuellement difficile d'affirmer qu'il s'agit d'un facteur génétique. En effet, on peut tout aussi bien évoquer la possibilité de l'existence de facteurs pathogènes communs à plusieurs enfants à la période foetale ou dans les premières années de la vie (83). Quoi qu'il en soit, la notion familiale paraît indispensable à certains auteurs (83) pour poser actuellement le diagnostic de néphronophtise juvénile familiale. Ces auteurs pensent, en effet, que certaines "néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques" peuvent correspondre à des étiologies microbiennes, virales, toxiques ou métaboliques, et qu'en l'absence d'un critère différentiel on ne peut actuellement assimiler toutes ces observations à la maladie décrite par FANCONI, bien que de toute évidence la néphronophtise juvénile familiale comporte certainement des cas sporadiques.

VIII - PATHOGENIE.

a)- L'étiologie exacte de l'affection demeure inconnue.

b)- On ne peut affirmer avec certitude qu'il s'agit vraiment d'une affection héréditaire, bien que l'étude familiale évoque une affection transmise sur le mode récessif autosomique. Ce fait semble être encore confirmé par l'existence de troubles mi-

neurs à type de trouble de la concentration des urines isolé chez certains collatéraux ou chez un des parents (hétérozygotes ?). Cependant, on a quelquefois évoqué une transmission dominante sur l'existence de la maladie chez un des parents et sur la notion d'un rapport de 1 entre enfants sains et enfants atteints (67). Il est donc actuellement difficile de conclure.

c)- Plusieurs auteurs ont suggéré qu'il s'agissait d'une atteinte primitive du tubule d'origine dégénérative ou constitutionnelle, avec atteinte secondaire du glomérule et de l'interstitium (10-50).

Pour IVEMARK (50), il semble probable que l'hypertrophie de la moitié distale du tubule précède l'épaississement massif de la vitrée tubulaire qui entraîne une oblitération plus ou moins complète des tubes. Cette obstruction tubulaire provoque une hyperpression suffisante en amont pour créer les dilatations kystiques de l'anse de Henlé.

- L'aspect tortueux de l'anse de Henlé ne serait pas dû à la contraction du parenchyme rénal, mais à un accroissement de sa longueur.

- Quoi qu'il en soit, cet auteur souligne qu'on ne peut actuellement déterminer si ces lésions sont secondaires à une anomalie biochimique ou si elles sont primitives. Par contre, l'ensemble de la symptomatologie peut être expliqué par la nature des lésions anatomiques. La prédominance des lésions au niveau de la moitié distale du néphron explique la polyurodipsie; la progressivité du processus de destruction du parenchyme rénal permet de comprendre le caractère retardé des premiers signes par rapport à la naissance, le caractère longtemps isolé du trouble de la concentration et l'aggravation progressive vers l'insuffisance rénale globale.

d)- Depuis FANCONI, la majorité des auteurs ont apporté des arguments convaincants (Cf. Diagnostic différentiel) pour penser que l'infection bactérienne

ne joue aucun rôle significatif dans cette maladie.

e)- MONGEAU (67) suggère que les lésions observées pourraient éventuellement être dues à une substance néphrotoxique.

- L'aspect histologique et l'allure évolutive sont assez semblables à ce que l'on peut observer dans certaines néphropathies toxiques. Du fait du caractère apparemment héréditaire de l'affection, on est enclin à postuler que la substance toxique accumulée est le fait d'une anomalie métabolique congénitale.

- Il existe certaines similitudes cliniques et histologiques entre la néphronophtise et la néphropathie endémique des Balkans (67). Comme on a de fortes présomptions pour penser que cette néphropathie est secondaire à une intoxication par un métal lourd, il importe que l'on recherche ultérieurement un facteur toxique chez les sujets atteints de néphronophtise.

- Dans son travail initial, FANCONI avait déjà discuté cette hypothèse pour la rejeter. La famille I qu'il décrit vivait dans un garage et était exposée à une intoxication par le plomb et les hydrocarbures. Les recherches toxicologiques ont permis d'éliminer cette étiologie.

- Du fait de la présence de lésions kystiques, certains auteurs (46-67) ont été amonés à établir un rapprochement entre ce type d'affection et les lésions kystiques provoquées chez le rat par l'administration continue de diphénylamine (54). Ces kystes ne se développent qu'après plusieurs mois d'intoxication, alors que le trouble de la concentration des urines survient dès le premier mois, et évolue de façon isolée sans signe d'atteinte des fonctions tubulaires proximales ou glomérulaires.

- Cependant, il existe des différences nettes entre la symptomatologie de la néphronophtise et

celle des néphropathies toxiques, néphropathie endémique des Balkans incluse. Ceci ne permet pas de rejeter formellement l'étiologie toxique. Il semble bien, en effet, que du simple fait de leur présence dans le rein, certaines substances sont capables d'entraîner des réactions de fibrose et une atrophie cellulaire. On peut tout aussi bien imaginer que le même effet toxique peut résulter de l'absence d'une substance essentielle (67).

IX - TRAITEMENT.

- L'absence de traitement étiologique fait que la reconnaissance de la maladie revêt essentiellement un intérêt pronostique dont l'importance est évidente (83). Les méthodes modernes d'exploration rénale, le recours plus fréquent à la biopsie rénale doivent permettre d'éviter de grossières erreurs pronostiques.

- Les seules thérapeutiques que l'on puisse actuellement proposer sont d'ordre symptomatique. Au début, un apport hydrique suffisant doit pouvoir compenser la polyurie, ou pourra être amené à corriger la déshydratation ou l'acidose.

- Au stade d'insuffisance rénale, le traitement s'appuie sur les mêmes principes que ceux des autres insuffisances rénales chroniques de l'enfant.

- Aucune transplantation rénale n'a encore été tentée chez ces enfants, à notre connaissance.

NEPHRONOPHTISE

ETUDE FAMILIALE DANS 69 CAS

(*) Ces 4 cas sortent du cadre de la néphronophtise pour l'auteur.

TABLEAU N° 5
****

AUTEURS	NOMBRE de FAMILLES		NOMBRE d'ENFANTS ATTEINTS	SEXE des SUJETS ATTEINTS		NOMBRE D'ENFANTS SAINS (sans atteinte rénale)	PARENTS ATTEINTS		CONSANGUINITE RECONNUE	ANOMALIES ASSOCIEES	N° des CAS CORRESPONDANTS	CAS FAMILIAUX	REMARQUES
				M	F		MERE	PERE					
FANCONI, 1951	Deux	I	5	5	0	0	RAS	RAS	Parents cousins germains 5e gén.	Becs de lièvre	1-2-3-4	+	
		II	3	2	1	2	RAS	RAS	RAS	Retard de la marche et du langage	5-5-7	+	Nombreux cas d'albuminurie orthostatique dans la famille
GRUTTNER, 1957	Une	I	2	2	0	0	Pouvoir concentr.	RAS	RAS	RAS	8-9	+	
RASZEK, 1957	Une	I	1		1	0			RAS	RAS	10	0	
HACKZELL, 1958	Deux	I	2		2	3	RAS	RAS	RAS	RAS	11-12	+	
		II	2	1	1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	13-14		
HOOFT, 1959	Une	I	2	1	1	1	RAS	RAS	Gds-Par. C.germ.	RAS	15	+	Frère DCD à 5 ans avec même maladie apparemment
SACERDOTI, FAVINI, 1959	Une	I	2	1	1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	16-17	+	
BOLLETTI, 1959	Une	I	1	1		1	RAS	RAS	RAS	RAS	18	0	

BROBERGER, 1960	Six	I	1		1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	19	0	
		II	2	1	1	3	RAS	RAS	RAS	RAS	20	+	Frère du cas 20 DCD à 6 ans d'urémie
		III	1		1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	21	0	
		IV	1		1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	22	0	
		V	2	1	1	3	RAS	RAS	RAS	RAS	23-24	+	
		VI	1		1	1	RAS	Tr. de concent.	RAS	RAS	25	0	
SENIOR, 1961	Une	I	6	2	4	7	Electro-rétinog. anormal	RAS	RAS	Dégénérescence tapéto-rétinien	26 à 31	+	
SYDOW, 1962	Une	I	6 ou 7	2	4	4	RAS	RAS	Gds-Par. Cous.G.	Retard mental chez cous.ger.	32 à 37	+	
ROYER, 1964	Sept	I *	1	1		2	RAS	RAS	RAS	RAS	38	0	
		II*	1		1	0	RAS	RAS	RAS	RAS	39	0	
		III*	1		1	3	RAS	RAS	RAS	RAS	40	0	
		IV*	1	1		?	RAS	RAS	RAS	RAS	41	0	
		V	2	1	1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	42	+	
		VI	2	1	1	1	RAS	RAS	RAS	RAS	43	+	
		VII	2		2	1	RAS	RAS	RAS	1 frère DCD cardiop.congé.	44	+	1 soeur DCD à 19 mois avec azotémie à 3,05 g/l
CHRISTIAENS, 1964	Deux	I	2		2	4	RAS	RAS	RAS	RAS	45-46	+	
		II	2		2	1	RAS	RAS	RAS	RAS	47-48	+	
MANGOS, 1964	Une	I	2	1	1	7	↘ Pouvoir concentr.	RAS	RAS	RAS	49-50	+	Trouble isolé de concent. urines chez 3 soeurs
NORDIO, 1964	Une	I	2	1	1	2				Anomalie vaisseaux cornéens	51-52	+	Père diabétique

BERTAGGIA, 1966	Deux		1	1		1	RAS	RAS	RAS	RAS	53	0	
			1	1		1	RAS	RAS	RAS	RAS	54	0	
MOREAU, 1966	Une	I	1		1	?			Double consang.	Dégénérescence chorio-rétinien.	55	+?	Un demi-frère DCD en bas âge cause inconnue
LJUNGQUIST, 1967	Deux	I	1+1?		1+1 ?		RAS	RAS	RAS	Hypoacousie gauche neuro-gène	56	+?	Soeur= clearance créatinine ↘
		II	2	1	1	0	RAS	RAS	RAS		57	+	Frère du cas 57 DCD à 17 ans avec Ins. rénale
MONGEAU, 1967	Cinq	I	2	1	1	?	RAS	+	RAS	RAS	58-59-60	+	Transmission dominante ?
		II	1	1		?	RAS	RAS	RAS	RAS	61	0	
		III	2	1	1	?	RAS	RAS	RAS	RAS	62	+	
		IV	1	1		?	RAS	RAS	RAS	RAS	63	+	1 oncle et 1 Gd-oncle paternels atteints
		V	2	1	1	?	RAS	RAS	RAS	RAS	64-65	+	
PEDREIRA, 1968	Une	I	1		1	2	RAS	↘ Conc. +Polyu-rie	RAS	RAS	66	+	1 oncle et 2 cousins paternels atteints. Transmission dominante ?
GOEBEL, 1969	Une	I	3	3		1	RAS	RAS	RAS	RAS	67-68-69	+	
TOTAL	40		77	36	41	>57	2	3	4			56	

ETUDE CLINIQUE DE LA NEPHRONOPHTISE

DANS 69 CAS

- Anémie : Hb < 12 g/l = +
  < 8 g/l = ++
  < 5 g/l = +++

- Retard pondéro-statural :
  1 à 2 DS = +
  $\geqslant$ 2 DS = ++
  $\geqslant$ 4 DS = +++

* Seuls les cas 42-43-44 sont considérés par l'auteur comme néphronophtises véritables.

- Abréviations : I.R. = Insuffisante rénale
  N = normal
  Term. = terminale

TABLEAU N° 6

****

AUTEURS	CAS	SEXE M	SEXE F	Caractère familial	AGE de DEBUT ans	AGE de MORT ou EVOLUTION	AGE lors des HOSPITALISATIONS Ans	PREMIERS SYMPTÔMES	POLYURODIPSIE	RETARD PONDERO-STATURAL	ANEMIE	T.A.	CONVULSIONS	SQUELETTE	ANOMALIE ASSOCIEE	INTERVALLE POLYURODIPSIQUE et INSUFF. RENALE (Ans)	REMARQUES
FANCONI, 1951	1	+		+	2	6		Crise convulsive	?	+	?	?	+	?		?	
	2	+		+	2 à 3	6		Crise convulsive	?	+	?	?	+	?		?	
	3	+		+	3	6	5 6/12	Anoroxie, polyurodip.	+	0	+ term	11/4	0	N		3 6/12	
	4	+		+	2	I.R. mod. 4 ½	3 4 6/12	Fièvre	+	0	?	11/8	+	Ostéop		> 2	
	5	+		+	2 à 3	5	4 9/12	Fièvre, Anémie	++	+	+	12/9	0	?		1/12	
	6		+	+	4 à 6	15	15	Polydipsie Pâleur	++	++	++	13/6	+	?		8	
	7	+		+	2 à 3	9	7	Fièvre Polydipsie	++	+	+ Term	10/6	0	N		4	
GRÜTTNER, 1957	8	+		+	4	9	4 6 9	Pâleur Fièvre Polyurodips.	++	0	++	12/8	+ term	?		2 à 5	
	9	+		+	4	7 6/12	4 6 7	Anémie Fièvre	+	+	++	13/8 9/5	0	N		6/12 à 1	
RASZEK, 1957	10		+	0	6	?		?	+	?	?	11/8	?	?		?	

HACKZELL, 1958	11		+	+	7	8	7 6/12	Anémie	++	0	+	12/7	0	?		6/12	
	12		+	+	7	10	7 6/12 8 6/12 9 6/12	Polydipsie	++	0	+ term	11/7	+ term	N		2 9/12	
	13	+		+	6	15	10 14 6/12	Polydipsie	++	+++	+ Term	12/7	+	?		8 8/12	Tétanie
	14		+	+	7	12	8 10 12	Retard pond. statural Polyurodip.	+	+	+	12/8	0	N		4	
HOOFT, 1959	15		+	+	3	9	9	Polydipsie Pâlour	++	+	+++	10/6	0	Ostéo-dystr.		6	
SACERDOTI, FAVINI, 1959	16	+		+	7	14	7 14	Anorexie Polyurodip.	++	+	++	11/8	0	N		7	
	17		+	+	6	11	11	Anorexie Polyurodip.	++	0	++	10/6	0	?		5	
BOLLETTI, 1959	18	+		0	1	10	7 10	Polyurodip.	++	?	?	HTA disc.	0	?	Poly-dacty.	6	
BRODERGER, 1960	19		+	0	2	10	8	Albuminurie Polydipsie	+	+	Anémie sévère : 5 cas Anémie discrète : 2 cas	Normale ou peu élevée	0	Rachitisme : 1 cas Ostéodystrophie : 1 cas Ostéoporose : 1 cas		6	Tétanie discrète dans 3 cas
	20		+	+	8	12	11	Polydipsie Anémie	++	0			0			3	
	21		+	0	10	12	11	Polydipsie Anémie	++	+			0			1	
	22		+	0	10	16 activ. norm.	12	Polydipsie	++	+			0			2	
	23	+		+	1 6/12	15	14	Polydipsie Tétanie	+	+			0			12 6/12	
	24		+	+	4 à 10	16 1/12 act. norm.	16	Examen systématique familial	++	0			0			6 à 12	
	25		+	0	2	10	6	Albuminurie	++	0			0			>4 <8	

SENIOR, 1961	26	+		+	3	12	12	Polyurodips.	++	+	++	16/10	0	Hyper-para-thyr. second.	Dégénérescence tapéto-rétinienne dans les 6 cas (+ QD ↘ cas 30)	9	
	27		+	+	<11	I.R. 14 a.	11	Polydipsie	+	+	+	?	0	?		>3	
	28		+	+	<9	I.R. 14 a.	9 12	Polydipsie	+	+	+	15/10	0	Hyper-parat. second.		>3	
	29		+	+	<5	7	7	Polydipsie	++	+	++	15/11	0	?		>2	
	30	+		+	<3	Tr. isolé conc. à 6 a.	3 6	Polydipsie	+	0	0	10,5/ 6,5	0	?		>3	
	31		+	+	1	Tr. isolé conc. 1 a. ½	1 6/12	Polydipsie	+	0	0	9/6	0	?		>6/12	
SYDOW, 1962	32		+	+	1	4	4 8/12	Albuminurie	+	+	++	?	0	?		2 à 3	
	33		+	+	3	4	3 9/12	Anémie Dyspnée	+	+	++	?	0	?		1	
	34	+		+	3	12	8 3/12	Polydipsie	++	0	+	?	0	?		9	Tétanie
	35		+	+	6	7	7	Pâleur	+	+	++	14/9	0	?		6/12 à 1	
	36		+	+	3	9	3 10/12 8 6/12	Polydipsie Vomissements	++	+	+	9/2	0	?		6	Tétanie
	37	+		+	4	I.R. à 12 6/12	1 11/12 à 2 6/12	Convulsions	+	+	+	?	0	?		8	Tétanie
ROYER, 1964	38	+		0	3	6	6	Polydipsie Enurésie	+	+	+	15/7	0	Rés. ss/ pér.	0	3	
	39		+	0	3	I.R. à 7 6/12	7 4/12	Polydipsie Enurésie Fièvre Anorexie	+	+++	+	10/7	0	N	0	3 à 4	

ROYER,* 1964	40		+	0	8	I.R. disc. à 12	12	Polyurodips. Albuminurie	+	+	0	N	0	?	0	> 4		
	41	+		0	6	15	9 12	Polyurodips.	+	+++	0	N	0	N	0	3 à 4		
	42		+	+	2 3/12	7 6/12	7 6/12	Albuminurie HTA	0	0	+	16 à 21	0	?	0	0	HTA sévère avec lésions FO et lns.car.	
	43	+		+	6	I.R. disc. à 8	9 6/12	Polydipsie Vomissements	+	++	0	13/9	0	N	0	> 3 6/12		
	44		+	+	6/12	I.R. sév. 9/12	9/12	Anorexie, vomissements fièvre polydipsie	+	0	+	14/8	0	N	0	3/12		
CHRISTIAENS, 1964	45		+	+	6/12	I.R. mod. à 8a	8	Coma, retard pondéro-stat.	+	++	+	10/4	0	N	0	7 6/12		
	46		+	+	6/12	8	7	Coma, retard pondéro-stat.	+	++	+	9/4	0	N	0	6 6/12		
	47		+	+	3	I.R. mod. à 9a.	9	Anémie	+	+	+	11/6	0	N	0	6		
	48		+	+	3 6/12	I.R. mod. à 5a.	5	Anémie	+	++	+	10/6	0	N	0	2 6/12		
MANGOS, 1964	49			+	5	11 8/12	11 8/12	Polyurie	+	+	+	10/6	+ Term	N	0	6		
	50			+	10	I.R. mod. 17 ½	16 7/12 17 7/12	Polyurie	+	+	0	11/6	0	N	0	7 6/12		
NORDIO, 1964	51	+		+	5 6/12	10 6/12	8 6/12 10 6/12	Polyurodipsie Pâleur Anorexie	+	++	++	N	0	Ostéo. Rachi.	Altér. Vx. limbe, cornée	3	Etat prédiabétique possible dans les 2 cas	
	52		+	+	6 6/12 à	I.R. grave 6 ½	10 6/12 12 6/12	Polyurodips. Pâleur Anorexie	+	++	++	N	0	Ostéo. Rachi.	Altér. Vx. limbe cornée	4		

BERTAGGIA, 1966	53	+		0	3	10 6/12	6 6/12 10 6/12	Polyurodips.	++	+	+	12/7 16/10 Term	0	N	0	7 6/12	
	54	+		0	2	15	5 15	Polyurodips.	++	+++	+	11/7	0	Ostéo-dystr.	0	9	
MOREAU, 1966	55		+	?	8	15	15	Polydipsie	++	++	+	?	?	Ostéo-porose	Dégén. chorio-rétin.	3 à 4	
LJUNGQUIST, 1967	56		+	+?	7	17	8 16	Protéinurie	0	0	0	11/7 16/9	0	Ostéo-dystr.	Hypo-acous. névro-gène G	8	
	57		+	+	19	20 6/12	19	Anémie, asthénie	0	0	+	14/9	0	N	0	0	
MONGEAU, 1967	58	+		+	Nettement antérieur à l'âge de survenue de l'insuffisance rén.	I.R. mod. à 16	16	Pâleur et polyurie dans les 8 cas.	+	0	+	12/8	?	N ?	0	La polyurodipsie a toujours précédé l'insuffisance rénale.	
	59		+	+		I.R. mod. à 11	11		+	0	+	9/7	?	N ?	0		
	60	+		+		I.R. mod. à 51	51		0	0	+	15/8	?	N ?	0		
	61	+		0		I.R. grave à 5½	5 6/12		+	+	++	11/7	?	N ?	0		
	62	+		+		I.R. mod. à 8	8		+	+	+	11,5/7	?	N ?	0		
	63	+		+		6	6		?	0	++	12/7	?	N ?	0		
	64	+		+		14	14		+	+	+++	13/8	?	N ?	0		
	65		+	+		8	8		+	+	++	16/9	+ term.	Ostéo-dystr.	0		
PEDREIRA, 1968	66		+	+	/8	14	9 14	Anémie, polyurie	+	+	+	11/8	0	Ostéo-dystr.	0	5	
GOEBEL, 1969	67	+		+	6	10	6 10	Polyurie	+	+	+	HTA term.	0	Rachi.	0	2 à 3	
	68	+		+	10	27	27	Anémie	+	0	+	14/9	0	N	0	qq. mois	
	69	+		+	9	22	9 18	Examen systématique	+	0	+	15 16/10	0	Ostéo-dystr.	0	9	

NEPHRONOPHTISE

ETUDE BIOLOGIQUE DANS 69 CAS

Abréviations :

↗ Augmentation ↘ Diminution

Cl. PAH = Clearance du PAH

PSP = excrétion de la PSP à la 2e heure

N = normal

Du = Densité des urines

TABLEAU N° 7

****

AUTEURS	N° CAS	DIURESE ml/24 h.	DILUTION maxi.	CONCENTRATION maxi.	UREE SANGUINE g/l	CLEARANCE GLOM. ml/min/1,73	PROTEINURIE	HEMATURIE	LEUCOCYTURIE	CULOT URINAIRE	NATREMIE mEq/l	KALIEMIE mEq/l	RESERVE ALCAL. mEq/l	CALCEMIE mg/l	PHOSPHOREMIE mg/l	CALCIURIE mg/kg/j.	ACIDES AMINES URINES	MELITURIE	REMARQUES
FANCONI, 1951	1				↗														
	2																		
	3	600 à 1500	1000	1004	0,53 à 1,33		-puis ±	Qq.hém. au culot	N	N	144		16	122 à 96	58 à 66				
	4	470 à 1200	1005	1008	0,27 à 0,63	63 %	- p. ±	Qq.hém. au culot	N	N	156 à 136	4,4	17 à 21	103 à 89	56 à 51		N		
	5	400 à 1600	1006	1008	0,70 à 1,16		+	Qq.hém. culot	N	N				97	50 à 42				
	6				2,30		++	0	N	N			6	62	138				
	7	720 à 1240	1002	1010	1,20		+	0	N	N			19	77	48 à 62				
GRÜTTNER, 1957	8	2000	1000	1008	0,90		+	0	N	N								0	
	9	2000 à 3000	1001 1004	1006 1012	0,78 2,44		+à 0	0	N	N	N	N	15 à 18	88 à 94	63		N		
RASZECK, 1957	10	1600	1000	1005	0,98	45	0	0	N	N			9	80					
HACKZELL, 1958	11	1200 à 2200	1005	1011	0,95 à 3		±	0	N	N				101					
	12	1300 à 2100	1009	1014	0,46 1,86		0	0	N	N	139		18 à 14	123 à 107	50 à 67				
	13	2500 à 4000	1002 1005	1007 1010	0,46 2,+0		±	0	N	N	N à 114	4,6	27	109 à 92	44 à 65				

	14	2000 à 3000	1004 1005	1007 1006	0,29 2,13	↘	±	0	N	N	155	5,6		110	55				Cl PAH = N
HOOFT, 1959	15	790 à 1900	1001	1006	1,85 6,15	7 à 11,2	±	+ après UPR	↗	Pyur. après UPR	187 à 126	2,9 à 6,3	23	109 à 57	51 à 98		N		PSP = 10 %
SACERDOTI-FAVINI, 1959	16	3000 à 4000	1002	1004	N à 1,60	34,3	0	0	N	N	140	5,8	5,3	98	75				Tm PAH = 3 mg/min.
	17	2000 à 4000	Du 1002 à 1004		2,40		±	0	N	N	144	6,1	5,3	56	85				
BOLLETTI, 1959	18	↗	Du = ↗ isothénur.		↗			0	N	N									
BROBERGER, 1960	19	1500 à 3500	1001 à 1003 : 5 cas 1005 à 1006 : 2 cas	1010 à 1012 : 5 cas 1008 à 1009 : 2 cas	Taux d'urée élevé et variable d'un jour à l'autre	9	Inférieure à 0,8 g/l sauf 1 cas 3 g/l	1 cas d'hématurie microscopique	Normale	Normaux	130	4,5	Acidose en rapport avec le taux d'urée	Hypocalcémie dans 5 cas		Normale 20 à 70 mg/j 2 fois 150 et 240 mg/j	Normaux dans 6 cas	Glycosurie sporadique 3 cas	Cl PAH= 21 ml/min.
	20					7													Cl PAH= 8 ml/min.
	21					11					104	4,7							
	22					48													
	23					16					132 à 145	4,4 à 7							
	24					40													
	25					43													
SENIOR, 1961	26	↗	Du =	1005	2,6 à 3,3		++	0	N	N	139	6,1 à 7,8	12	78	76				
	27	↗	Du =	1002	0,5 à 0,65						145	4,7	17,7	92	56				
	28	↗	Du =	1005	0,57 0,70		0	0	N	N	145	5	11	82	58				
	29	↗	Du =	1010	4,40		++	0	↗	Nbx Leuc.	130	7	11,4	70	82				
	30	↗	Du =	1003	0,17		0	0	N	N	143	4,7	18	84	62				
	31	↗			0,16		0	0	N	N									

SYDOW, 1962	32		1003	1011	3,27	2,5	+	0	N	N									
	33		Du =	1002	2		±	0	→	Pyur									
	34		Du =	1004	0,96														
	35	1750	1002	1010	1,50		±	0	N	N									
	36	2100 à 4100	1003	1006	0,43 1,40		±	0	N	N			7		34				
	37	1500 à 4050	1001	1015	0,35 1,10	21 à 9	±	0	N	N	140 à 146	3,8 à 5,2	8 à 22	103 à 92	54 à 77				
ROYER, 1964	38	500			0,6 à 4,2	4	0,5 à 1g/j	133 hé/min.	380 L/m.	N	132 à 138	6 à 4	7,3 à 25	74 à 94	73 à 80	1			
	39	1500 à 2000	1002	1016	0,75 0,85	54	0,17 g/j	1584 h./min.	882 L/m.	N	138	4	15,6	97	45	0,9			
	40	1500 à 2000					0,5 à 1g/l	120 h./min.	200 L/m.	N				106	53				
	41	2500	1001	1010	0,4 à 2,25	59 à 47	0	1100 h./min.	110 L/m.	N	138 à 150		19,2 20,8	100 à 105	54	1,4	N		
	42	200 à 900	1004	1008	1,17	26	0,5 à 2g/j	3200 h./min.	660 L/m.	N	154 à 132	4,7 à 5,5	16,4 à 20						
	43	2500 à 3000	1001	1007	0,15	108	0,15 g/j	2680 h./min.	670 L/m.	N	140	3,6	23,7	91	59	0,8	N	0	
	44	200 à 300	1005	1019	1,20	6	0,30 g/j	1200 h./min.	600 L/m.	N	120	4,9	11,6	100	68	0,5	N	0	
CHRISTIAENS 1964	45	2000	1003	1007	0,40	10	0	0	N	N	145	5,5	17	105	52	1	N	0	Perturbation de l'épreuve d'acidification dans les 4 cas
	46	2000	1004	1006	0,65	10	0	0	N	N	145	5,5	13	100	51	1,2	N	0	
	47	1600	1003	1007	0,87	10 à 20	0	0	N	N	137	5,25	13	105	55	2	N	0	
	48	1200	1003	1011	1,80 1,50	20	0	0	N	N	138	4,72	11	113	58	2	N	0	

MANGOS, 1964	49			1010	1,35		0	0	N	N	124	6,8	9,5	84	194			0	
	50	3500 à 4500	1002	1007	0,50	17,5 21	0	8000 hé./min	70000 L/m.	N	142	3 4,2	26	90	40		N	0	Diabète sodé rénal
NORDIO, 1964	51	1500 à 900	1002	1008 1008	0,79 3	31,2	0	0	N	N	141 146	5 6,1	10 21	97 84	57 99	4,2	N	0	PSP 9 %
	52	2800 à1200	1001	1008 1010	0,88 0,7	28,8	0	0	N	N	143 150	4,1 4,8	15 20	97 89	44 77	3	N	0	PSP 9,5 %
BERTAGGIA, 1966	53	2600 à 3000	1003	1007	0,62 1,8-2,6	5	+	0	N	N				98	52		N	0	
	54	2000 2500	1006	1009 1009	0,90 4,20		+	0	N	N				102	62	Sulkowitch –	N	0	
MOREAU, 1966	55	↗		↘	↗					N							N	0	
LJUNGQUIST, 1967	56	1000 1600-2300	1003 1008	1021 1013	0,35 0,9-2,90	7	±	0	N	N	140	5,3 6		118 108	51 116-210		N	0	
	57	1500 3000		1013		8	± à 0	0	N	N	140	4		58	80		N	+	Cl PAH 22 ml/min.
MONGEAU, 1967	58	↗		1012	0,52	49	0	0	N	N							N		Cl PAH 381 ml/min.
	59	↗		1007 1015	0,55	37,4	0	0	N	N							N		Cl PAH 292 ml/min.
	60	N		1007	0,48	43,9	0	0	N	N							↗ Proline		Cl PAH 329 ml/min.
	61	↗		1008	1,22	8,5	±	0	N	N									Cl PAH 32,3 ml/m.
	62	↗		1008	0,58	30,4	0	0	N	N									Cl PAH 90,6 ml/m.

	63			1009	1,15		±	0	N	N									
	64	↗		↘	> 3	6	±	0	N	N									
	65	↗		1003	1,42		±	0	N	N									
PEDREIRA, 1968	66			300 mos M/1	0,25 1,62	6	0 à ±	0	N	N	140 130-150	3-3,8 6	8	100 79	40 78		N	0	
GOEBEL, 1969	67	↗		1009	1		±	0	N	N									Diabète sodé
	68	1500	Du =	1005	0,6 > 1		0	0	N	N									
	69	3000 à 5000		1019 205 mos M/1	0,3 > 1	25 %	0 à ±	0	N	N							N		Diabète sodé Cl PAH = 20 %

NEPHRONOPHTISE

ETUDE RADIOLOGIQUE

Nous n'avons consigné que les cas où l'étude radiologique est précisée.

Abréviations :

N = normal

↘ = diminution

TABLEAU N° 8
****

AUTEURS	N° CAS	REINS SANS PREPARATION			U.I.V.		CYSTOGRAPHIE	REFLUX	CYSTOSCOPIE	U.P.R.	REMARQUES
		Calcifications	Hauteur Rein droit	Hauteur Rein gauche	Retard excrétion	Morphologie des voies excrétrices					
FANCONI, 1951	3	0	↘ ±	↘ ±	+++					N	
	4	0	N	N						N	
	7	0	N	N							
HACKZELL, 1958	11		N	N						Calices, bassinets rétractés à Dte, cavités un peu déformées à Gche.	
	12				+++						
	14				+++					N	
HOOFT, 1959	15								N	Atrophie pyélo-calicielle plus nette à Dte	Pyurie après UPR
SACERDOTI-FAVINI, 1959	16	0	N	N							
BOLLETTI, 1959	18									N	
BROBERGER, 1960	19	0	N	N	Voies excrétrices normales dans 4 cas étudiés par U.I.V. ou U.P.R.						
	20	0	N	N							
	21	0	↗	↗							
	22	0	N	N							
	23	0	↗	↗							
	24	0	N	N							
	25	0	N	N							

SENIOR, 1961	30				+++						
ROYER, 1964	38	0	↘	↘							
	39	0	N	N	+++		N	Episodique, passif uretère	N		
	40	0	N	N	+	Discrète hypotonie calicielle	N	0			
	41		N	N	+	Légère hypotonie pyélique	N	0	N	N	
	42	0		↘							
	43	0	N	N	0	N					
	44	0	N	N							
CHRISTIAENS, 1964	45	0	N	N	0	N	N vessie	0			
	46	0	N	N	+	N	N vessie	0			
	47	0					N	0			
	48	0					N	0			
MANGOS, 1964	50		↘	↘	++	N					
NORDIO, 1964	51				+	N				N	
	52				+	N				N	
BERTAGGIA, 1966	53		N	N	0	N			N		
	54		N	N	+++						

LJUNGQUIST, 1967	56		↘ 9,5 5	↗ 9,2 8,5	+++						Diminution progressive de la hauteur des ombres rénales - Asymétrie.
	57		↘ ± 10	↘ ± 10,5	+++						
MONGEAU, 1967	58						N	O		N	) Artéringraphie rénale =) mêmes anomalies dans les) 3 cas.) Petits reins, cortex aminci,) vaisseaux médullaires dis-) tendus avec lacunes évoquant) des kystes.
	59										
	60				+++	Peu visible					
	63									N à droite	
PEDREIRA, 1968	66				++				N	N	
GOEBEL, 1969	69		↘ 9cm	↘ 9 cm							

NEPHRONOPHTISE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Abréviations :

AUT = Autopsie

PBR = Ponction-biopsie rénale

PBC = Ponction-biopsie rénale chirurgicale

Intensité des lésions :

+++ très importantes
++ importantes
+ notables
± peu importantes
+P Présence des lésions, mais intensité non précisée.

↘ Diminution

↗ Augmentation

TABLEAU N° 9
****

AUTEURS	N° CAS	TYPE EXAMEN	AGE EXAMEN	Poids Reins g Dt	Poids Reins g G	KYSTES M = macro m = micro	KYSTES Siège M = méd. C = cort. Nombres	KYSTES Taille en mm	Effacement jonction cort.-médul.	Cortex aminci	TUBES Dilatation	TUBES Atrophie	TUBES Vitrée épaissie	TISSU INTERST. Infiltrat	TISSU INTERST. Sclérose	ATTEINTE GLOMER. Importance	ATTEINTE GLOMER. Présence Glom. N.X	Vaisseaux altérés	Voies excrétrices	DIVERS REMARQUES
FANCONI, 1951	3	AUT	6	60	60	0	/	/	?	+	±	+++	++	++	+	+++	+ Hypt	0	Uret. G dilaté ±	
	6	AUT	6	↘ T=cm 6x3 x3	↘ cm 6,5 x3 x3	0	/	/	?	+	+ anse Henlé	++	+	+	+	+	0	0	N	Hyperplasie parathyr. Ostéose fibreuse. Endocardite
GRÜTTNER, 1957	8	AUT	9	↘ ++	↘ +++	?			?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	N	Pas d'étude histologique
	9	AUT	7 ½	40	35	0	/	/	?	+	+	+++	+	++	++	++	+ Hypt.	0	?	
RASZECK, 1957	10	AUT				0														
HACKZELL, 1958	12	AUT	7	↘	↘	1 cas avec macro et micro-kystes			+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+ Hypt.	± ↑ média	N sauf dilatation discrète bassinet 2 cas	Etude ana-path. globale pour les 3 cas. Hyperplasie parathyr. 3 cas Ostéose parath. = 2 cas.
	13	AUT	6	↘	↘				+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+ Hypt.	0		
	14	AUT	7	↘	↘				+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+ Hypt.	0		

HOOFT, 1959	15	AUT	9	60 les 2 (N=165)		0			+	+	+	+++	?	+	+	+++	+	0	N	Pus dans vessie Pétéchiae calices & bassinets
SACERDOTI-FAVINI, 1959	17	AUT	11	Les 2= 135		m +	M +	?	?	+++ 2mm	+	+++	+P	+P	+P	+	+?	0	N	Ostéodystrophie fibreuse
BOLLETTI, 1959	18	AUT	10			M + m +	M ++ C ++	Grain mil à pépin raisin	0	+	+	+++	+P	++	++	+++	+	± média	N	
IVEMARK, 1960 cas de BROBERGER	20	AUT	?		40	M + m +	M ++ C +	0,2 à 2	±	++ 3mm	+ à +++	+ à +++	+ à +++	++	+	+++	+ Hypt.	± média	N	Etude angiographique et microdissection dans les 2 cas
	21	AUT	?	60		M + m +	M ++ C +	0,2 à 2	±	+++ 2mm	+ à +++	+ à +++	+ à +++	++	+	++	+ Hypt.	± média	N	
SENIOR, 1961	26	AUT	12			0			?	+P	+	+++	+ à +++	++	+++	+	0	+++	?	Artériosclérose et dégénérescence tapéto-rétinienne dans les 2 cas
	29	AUT	7			0			?	+P	+	+++	+ à +++	++	+++	+	0	+++	?	
SYDOW, 1962	34	AUT	12	50		M + m +	M + C +	Petits	?	+P	+ anse Henlé	+++	+P	+P	++	++	+	0	Bassinet, vessie un peu augmentés de vol. Vessie distendue, parois épaisses. Uretères un peu dilatés	
	36	AUT	9			0			?	+P	0	++	+P	+P	+	+	+	0		
ROYER, 1964	38	AUT	6	12	8	0			+	+P	++	+++	0 à ++	+	++	++	+	0	N	
	39	PBR	7 ½								+	++	0	±	0 à ++	++	+	±		
	40	PBR	12								++	++	+++	+	+ à ++	++	0	±		
	41	PBR AUT	12 15	30	25	0 M + m +	M + m =	variable	+	+P	0 +	+++ +++	0 à +++ +++	++ ++	++ ++	+++ +++	0 0	± ±	N	Hypertrophie surrénales

	42	AUT	7 ½	50	30	0			+	+P	+ proxim	+++	±	++	++	+++	0	+++	Vessie augm. de vol.	HVG nécrose fibrinoïde artérioles
	43	PBR	9 ½			m. +	Kyste jonct. C - M	?			++	++	0 à +++	++	+++	+	0	±		
	44	PCB	9 m			m +	Tubes dilat. pseudo-K.	?			+	++	?	+++	?	++	+	0		
CHRISTIAENS 1964	45	PBR	8			0					0	+++	+P	+	++	+	+	± Parois		Absence de diffusion des lésions
	46	PBR	7			0					0	++	+P	+	++	+	+	± Parois		Abs. diffusion des lésions
	47	PBR	9			0					+ prox.	++	+ à +++	+	+++	++	0	± intima		
	48	PBR	5			0					+ prox.	++	+ à +++	+	+++	++	0	± intima		
MANGOS, 1964	49	AUT	11½	90	90	M + m +	?	?	+	?	+++	+	?	+	++	+	+	0	N	Capsule rénale adhérente
	50	PBR	17½			0					++	++	?	++	+	+++	0	0		
NORDIC, 1964	51	PBR	8 ½			0					+++	+++	?	+	++	+	+	0		
	52	PBR	10½			0					+++	+++	?	+	++	+	+	0		
BERTAGGIA, 1966	53	AUT	10½	↘ ±	↘ ±	M + m +	M++ C +	gr. mil à pépin raisin	+	?	++ anse Henlé	+++	+P	+	+	+++	0	0	N	Décapsulation difficile
MOREAU, 1966	55	AUT	15			0			"Néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse"										N	Pas de détail histologique

LJUNQUIST, 1967	56	AUT	17	12	13	M + m +	M +	Petits	+	+	+	+++	++	+	+++	+++	0	±	N	HVG Hyperplasie parathyr.
	57	AUT	20½	65	65	M + m +	M+++	Petits taille variab.	?	?	+++	+++	++	++	++	+++	+ Hypt.	0	N	
MONGEAU, 1967	58	PBR	16			0	/	/	/	/	+ P	+ P	+ P	+ P	+ P	?	?	0	/	Etude anatomo-pathologique faite globalement pour les 6 cas. Intensité des lésions non précisée.
	59	PBR	11			0	/	/	/	/	+ P	+ P	+ P	+ P	+ P	?	?	0	/	
	61	PBR	5 ½			0	/	/	/	/	+ P	+ P	+ P	+ P	+ P	?	?	0	/	
	62	PBR	8			0	/	/	/	/	+ P	+ P	+ P	+ P	+ P	?	?	0	/	
	63	AUT	6	?	?	M + m +	M +	Taille variab.	?	?	+ P	+ P	+ P	+ P	+ P	?	?	0	?	
	65	AUT	8	?	?	M + m +	M +	Taille variab.	?	?	+ P	+ P	+ P	+ P	+ P	?	?	0	?	
PEDREIRA, 1968	66	AUT	14	Les 2 = 130		M + m +	M + C +	0,1 à 10	+	?	+++	+++	+	+++	+ P	+++	0	0	N	Hyperplasie parathyroïd. Etude microsc. électronique
GORBEL, 1969	69	PBR / AUT	22	80	80	0 / m+M+	C+M±D te / M+=G	10	/ /	/ /	+ / +	+++ / +++	+ / +	++ / ++	+ P / + P	+++ / +++	+Hyp. / +Hyp.	↗Média / ↗Média	N	Hyperplasie parathyroïd. Cirrhose après hépatite.

TROISIEME PARTIE

LA MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

PRINCIPAUX CARACTERES
DE LA MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

Nous avons retrouvé 45 observations publiées entre 1944 et 1969 sous le nom de maladie kystique médullaire (4-26-28-37-46-48-53-56-67-69-73-95-99-103-104-106).

Les premières observations (95-103-106) furent décrites dans le cadre des reins polykystiques.

Peu à peu, la maladie kystique médullaire est devenue une entité particulière, différente des autres affections kystiques rénales du fait de ses caractéristiques cliniques, biologiques, évolutives et anatomiques.

I - GENETIQUE.

- Une détermination familiale est retrouvée dans 26/45 cas, soit 57,7 % des cas. Près de la moitié des cas surviennent donc de façon sporadique.

- Les 45 observations rapportées concernent 31 familles comprenant au total 55 enfants atteints. Le nombre des enfants sains ne peut être déterminé, car de très nombreuses publications ne précisent pas ce point particulier. Il dépasse 51 cas. Les sujets atteints sont 27 fois des hommes et 28 fois des femmes. Aucune consanguinité n'est retrouvée dans les familles décrites.

- Parmi les cas familiaux décrits, le mode de transmission n'apparaît pas univoque. Les premières observations familiales sont celles de FAIRLEY (28) et de GOLDMAN (37). Cet auteur décrit une famille où, sur cinq générations, 17/60 membres sont atteints et où la transmission se fait sur le mode dominant. Ce mode de transmission a été noté par MONGEAU (67) dans une famille où le père et deux de ses enfants sont atteints de l'affection. Par contre, dans 9 autres familles rapportées dans la littérature, la transmission se fait sur le mode récessif autosomique et les parents y sont indemnes. HERDMAN (46) suggère donc qu'il pourrait s'agir d'un même syndrome pathologique transmis de deux façons différentes.

- Plusieurs anomalies associées ont été décrites. On ne signale des kystes dans les autres organes que dans 1 cas (48) où il s'agit de kystes pancréatiques découverts à l'autopsie. Une atteinte oculaire à type de cataracte ou de rétinite pigmentaire entraînant une cécité est signalée dans 2 cas (28-46). Les autres anomalies associées ont été : des pieds bots et une sténose de l'artère rénale (48), un ulcus gastrique (56), une dysplasie de la muqueuse colique (26).

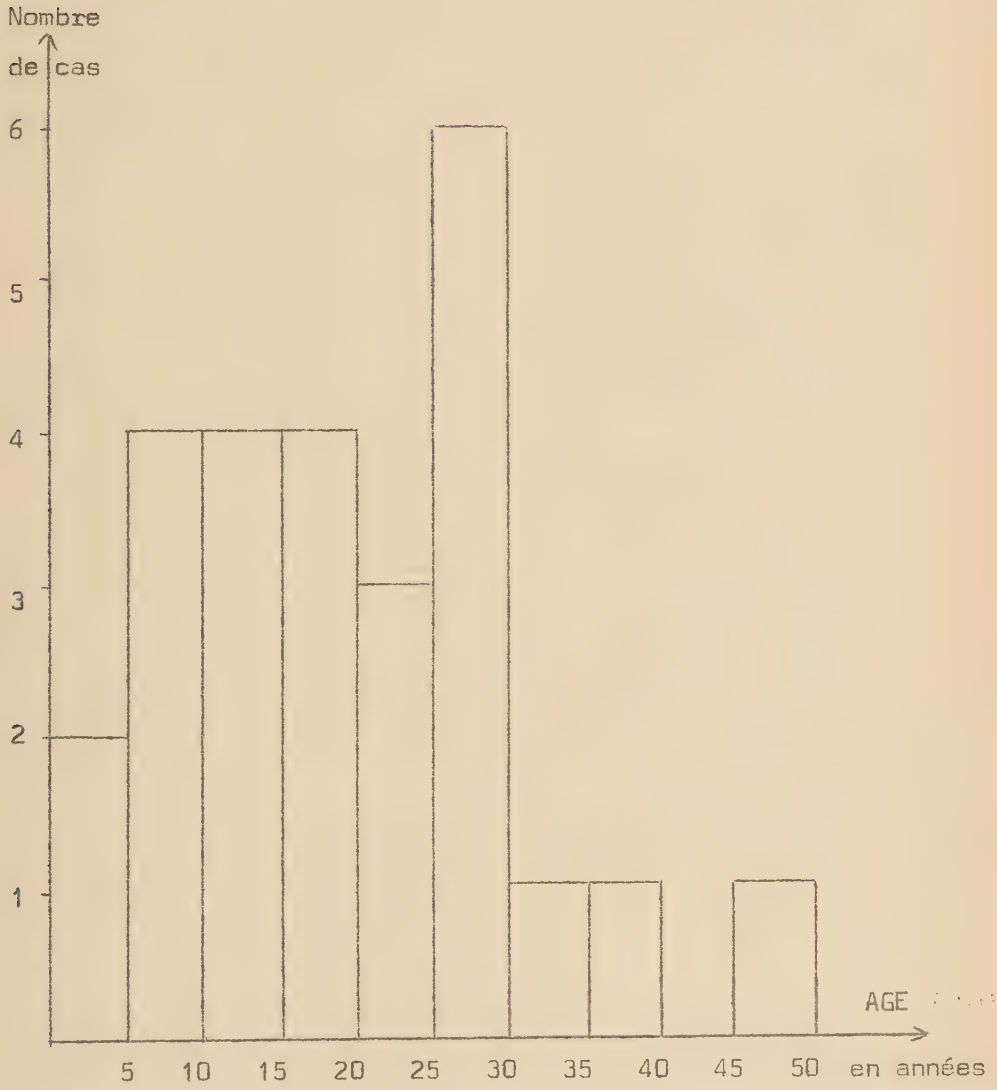
II - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

1)- Phase initiale.

a)- Age de début.

- Le début de l'affection est extrêmement insidieux, ce qui fait que la plupart des malades ont été observés au stade d'insuffisance rénale globale. L'âge exact du début est, de ce fait, souvent imprécis.

- Nous avons représenté sur le Tableau N° 10 le nombre de cas correspondant à chaque tranche d'âge. On y remarque que les âges de début sont très variables. Les âges extrêmes de début sont de 5 ans et 50 ans. L'affection débute avec le maximum de fré-



AGE DE DEBUT DANS 26 CAS DE LA LITTERATURE

T A B L E A U N° 10
****

quence entre la première et la troisième décade de la vie. Dans 16/26 cas, l'âge de début est supérieur à 15 ans (61,5 % des cas). Les enfants ne sont donc concernés que dans 38,5 % des cas. Le calcul de l'âge moyen de début est de 20 ans.

b)- Les symptômes révélateurs.

- L'anémie peut évoluer longtemps de façon apparemment isolée et dominer la symptomatologie initiale. L'apparition précoce de cette anémie, alors que l'insuffisance rénale est modeste ou absente, est tout à fait caractéristique de l'affection. Elle est révélatrice dans 21/36 cas, soit 58,3 % des cas. C'est donc le symptôme le plus souvent révélateur.

- La polyurodipsie est, par ordre de fréquence, le deuxième symptôme révélateur (14/36 cas, soit 38,8 % des cas). En fait, l'interrogatoire n'ayant pas précisé l'existence de ce symptôme dans de nombreuses observations, il est difficile d'en préciser la fréquence exacte. De nombreuses publications signalent l'existence d'une isosthénurie dès le premier examen, sans préciser s'il y a ou non une polyurie associée.

- Les troubles digestifs à type d'anorexie, de nausées ou de vomissements font partie des signes révélateurs dans 9/36 cas, soit 25 % des cas. Assez souvent, ils coïncident avec un syndrome de perte de sel ayant entraîné une hyponatrémie.

- L'asthénie, les crampes, qui sont aussi en rapport avec la déplétion sodée dans un certain nombre de cas, sont révélatrices dans 4/36 cas, soit 11,1 % des cas.

- Les autres symptômes révélateurs signalés ont été :

. les céphalées dans 3/36 cas (8,3 % des cas);

. un retard pondéro-statural dans 2/36 cas (5,5 % des cas) ;

• des douleurs abdominales dans 2/36 cas (5,5 % des cas) ;

• un syndrome hémorragique dans 2/36 cas (5,5 % des cas).

- Une infection urinaire est retrouvée dans les antécédents de 5/36 cas (13,8 % des cas). Il ne s'agit jamais d'infections urinaires récidivantes et rebelles.

c)- Symptomatologie clinique de la phase initiale.

- Elle est en réalité assez mal connue dans ses détails. En effet, l'une des caractéristiques essentielles de l'affection est d'évoluer insidieusement pendant plusieurs années, si bien que la plupart des cas n'ont pu être observés objectivement qu'à un stade avancé de la maladie. Cependant, tous les auteurs insistent sur le caractère progressif de ce début, marqué par un trouble de la concentration des urines entraînant un syndrome polyurodipsique, une anémie et un syndrome de perte de sel.

- L'anémie est non seulement le symptôme qui attire le plus souvent l'attention, mais aussi celui que l'on rencontre le plus fréquemment à la phase de début et d'état de l'affection; qu'elle soit terminale ou contemporaine de la phase de début, elle est retrouvée dans 42/44 cas, soit 95,5 % des cas.

Elle peut dominer la scène clinique pendant plusieurs mois ou plusieurs années et égarer le diagnostic (95). Responsable de la pâleur, elle s'accompagne quelquefois de souffles systoliques fonctionnels.

Elle est en général normochrome et normocytaire avec réticulocytose normale, mais quelquefois elle est hypochrome avec anisocytose et poïkilocytose (95). Le fer sérique est souvent diminué (26-73) et le taux des réticulocytes peut être bas (68).

La moelle est normale ou érythroblastopénique. Quelques auteurs signalent l'existence d'une hypochlorhydrie et même d'une achlorhydrie gastrique (56-95)

associée. Cette anémie est souvent rebelle et ne régresse que transitoirement après les transfusions. Les thérapeutiques martiales ne la modifient pas. Souvent présente dès le début, elle a tendance à s'aggraver au cours de l'évolution, notamment lors de la survenue de l'insuffisance rénale globale.

Les autres lignées sanguines sont normales, mais on signale fréquemment l'existence de purpura vasculaire avec épistaxis, pétéchies, hématémèse, avant la survenue de l'insuffisance rénale globale. Le purpura sans trouble de la coagulation, sans anomalie des plaquettes, est signalé dans 11/45 cas (24,4 % des cas).

- La polyurodipsie semble fréquente d'après tous les auteurs, dès la phase de début. En fait, ce symptôme est mal précisé dans de nombreuses observations. Il est présent dans 18/22 cas, soit 81,8 % des cas, à un moment quelconque de l'évolution ; mais il faut signaler que sa fréquence exacte est difficile à préciser. Dans 15/33 cas, soit 45,4 % des cas, elle évolue en dehors de toute insuffisance rénale globale pendant plus de deux ans. Son importance est variable, mais la diurèse journalière n'excède pas 3 à 4 l. en général.

Relativement modeste, ce syndrome polyurodipsique peut toutefois entraîner des épisodes de déshydratation. Lorsqu'il s'associe à un syndrome de perte de sel, la diurèse est en général parallèle à la fuite sodée. Un excès d'apport hydrique sans supplémentation sodée peut alors entraîner un syndrome d'hémodilution avec hyponatrémie, crampes, céphalées et même troubles de la conscience.

- Un retard pondéro-statural et des anomalies squelettiques peuvent survenir chez les enfants. On signale un retard pondéro-statural dans 8/45 cas, mais le poids et la taille ne sont précisés que dans 14 observations ; si l'on ne tient compte que des cas pédiatriques, le retard statural est noté dans 7/15 cas, soit 46,6 % des cas. Il n'existe pas de parallélisme entre l'importance du retard pondéro-statural

et l'importance de l'insuffisance rénale (73).

Parmi les 8 cas où l'état du squelette est précisé, on trouve 3 cas d'ostéodystrophie.

- Tension artérielle : L'absence habituelle d'hypertension artérielle, non seulement lors de la phase initiale, mais tout au long de l'évolution, est tout à fait caractéristique. La tension peut toutefois augmenter lors de la phase terminale ou lors d'un excès de supplémentation sodée ; une hypertension artérielle est ainsi notée dans 10/42 cas, soit 23,7 % des cas.

- Signes négatifs : Il n'y a jamais de troubles mictionnels, en dehors de l'énurésie mise sur le compte de la polyurodipsie, ni de gros reins ou d'hématurie macroscopique ou de globe vésical.

d)- Symptomatologie biologique de la phase initiale.

Elle n'a pu être étudiée précisément que dans quelques observations (46-73), avant la survenue des stigmates d'insuffisance glomérulaire. Cette phase initiale est en effet caractérisée par des troubles fonctionnels tubulaires distaux isolés.

- Le trouble de la concentration des urines est présent dans tous les cas étudiés précocement. Une épreuve de Volhard a été pratiquée dans 13 observations à un moment donné de l'évolution ; la concentration y est perturbée dans tous les cas. En général, la densité maximum des urines en hydropénie est inférieure ou égale à 1.010 et supérieure à 1.007. La densité des urines en dehors de toute hydropénie est inférieure à 1.010 dans 26/29 cas, soit 89,7 % des cas, si bien que l'on peut affirmer l'existence d'un trouble de la concentration des urines dans 39/42 cas, soit 92,8 % des cas. Ce trouble résiste à la Pitressine. D'abord isolé, il s'associe, au moment de la survenue de l'insuffisance rénale globale, à un trouble de la dilution et il existe alors une isosthénurie. Ce trouble de la concentration a évolué pendant

plus de 2 ans, en dehors de toute insuffisance rénale globale, dans 15/33 cas, soit 45,4 % des cas.

- Un syndrome de perte de sel d'origine rénale existe dans 13/45 cas, soit 28,8 % des cas. Souvent présent dès la phase initiale, il est toujours retrouvé dans ces cas dès le premier examen. Il peut dominer la symptomatologie et en imposer pour une insuffisance surrénalienne (104-106) ; pourtant, l'épreuve à la DOCA y est négative (56-103-104) ; l'aldostéronurie augmentée (46) et le test de Thorn normal (69). Il est responsable des crampes des membres inférieurs, de l'asthénie, des céphalées.

La valeur de la natrémie ne peut permettre le diagnostic de déficit sodique, puisqu'il n'existe pas de corrélation entre sodium sérique et capital sodique. Cependant, une hyponatrémie est retrouvée dans 10/13 de ces cas. Ces hyponatrémies représentent la totalité des cas d'hyponatrémie notés dans la maladie kystique médullaire (10/15 cas, soit 66,6 % des cas). Elle atteint 108 à 125 mEq/l. En fait, le diagnostic a été porté sur la notion d'une natriurèse supérieure à 50 mEq/j. chez des sujets ingérant moins de 3 g de sel par jour.

Dans quelques cas, la fuite sodée urinaire n'a été mise en évidence qu'en régime de restriction sodée. Elle est toujours aggravée par un excès d'apport liquidien. Ce déficit sodique survenant sur un rein lésé s'accompagne le plus souvent d'une hyperazotémie éminemment variable, car cette hyperazotémie de surcroît est liée à une baisse de la filtration et probablement aussi à une augmentation de la production endogène d'urée. Le déficit moyen qu'il faut réparer est de l'ordre de 300 mEq de sodium. Cette supplémentation permet en général d'équilibrer les pertes, ce qui entraîne une amélioration spectaculaire avec retour à la normale de l'azotémie, et d'assurer des survies prolongées à des malades considérés à tort comme ayant atteint le stade terminal de leur affection. La surveillance de tels malades doit être constante, car il existe un réel danger de surcharge avec constitution d'oedème, oligurie, hyper-

tension artérielle, oedème aigu du poumon (4-56-103-104). La dose efficace de sel devient de plus en plus difficile à trouver au cours de l'évolution.

- L'élimination rénale des autres électrolytes (calcium, phosphore, potassium) est normale à ce stade en général. MURPHY (69) signale toutefois, dans un cas, une kaliurèse fixe entraînant une hyperkaliémie lors de tout excès d'apport potassique et une hypokaliémie quand cet apport est insuffisant.

- La fonction l'excrétion des ions H^+ est en général normale. Mais elle peut être perturbée dès le début, comme le prouve l'étude du pouvoir d'acidification, lors d'épreuve de charge en chlorure d'ammonium dans certains cas observés précocement (46). Il existe alors une baisse de l'ammoniogenèse, de l'acidité titrable et de la clearance de l'ion H^+.

- Le Tm et la clearance du PAH sont précocement abaissés (46-67).

Le Tm du glucose peut être très abaissé, alors que les fonctions glomérulaires sont encore relativement peu atteintes (103).

- Il n'y a pas de diabète gluco-aminé et la réabsorption tubulaire du phosphore est normale (46), ce qui prouve l'intégrité de la fonction tubulaire proximale.

On note cependant une augmentation de la proline urinaire dans un cas (67). Une glycosurie passagère est signalée dans 3 cas, mais un de ces cas concerne un diabète sucré associé.

- L'azotémie est normale ou peu élevée à ce stade. Une discrète hyperazotémie est alors l'indice d'une mauvaise hydratation. Les clearances glomérulaires sont subnormales, puis s'abaissent progressivement, d'après la majorité des auteurs. Cependant, HERDMAN (46), dans un cas étudié très précocement, signale une tendance discrète mais certaine à la diminution de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal, une légère augmentation de la fraction

filtrée.

- La protéinurie est inconstante et toujours minime, inférieure à 1 g/24 h. ; le culot urinaire, la numération des éléments figurés de l'urine normaux ; les urocultures négatives ; ce qui explique, en partie, que la néphropathie passe souvent inaperçue à ce stade.

Au total : cette période initiale est souvent apparemment muette et évolue insidieusement pendant plusieurs mois et souvent plusieurs années. Elle est marquée par :

- une anémie,
- un trouble de la concentration des urines avec polyurodipsie,
- un syndrome de perte de sel,
- un trouble de l'acidification des urines,
- des fonctions glomérulaires et tubulaires proximales normales,
- une tension artérielle et une cytologie urinaire normales.

Peu à peu, les stigmates d'insuffisance glomérulaire surviennent à bas bruit, si bien qu'une insuffisance rénale globale est notée dès le premier examen, dans la majorité des cas.

2)- Phase d'état - Insuffisance rénale globale.

a)- Clinique.

- L'anémie et le syndrome polyurodipsique restent les symptômes cliniques essentiels.

- Ils peuvent s'associer chez l'enfant au retard pondéro-statural et à l'ostéodystrophie.

- Les oedèmes sont habituellement absents, mais ils sont signalés dans 2 cas (103-104). Ils sont en rapport avec une surcharge sodée.

- La tension artérielle reste souvent normale

jusqu'à la période terminale, mais peut alors s'élever (10/42 cas, soit 23,7 % des cas).

- Dans 9/45 cas, soit 20 % des cas, des convulsions surviennent avant l'issue fatale, précédée souvent de troubles de la conscience.

b)- Biologie.

- L'azotémie s'élève et atteint des chiffres supérieurs à 1 g/l dans 27/37 cas, soit 73,2 % des cas. Elle est cependant très variable d'un jour à l'autre chez un même malade et ne traduit que très imparfaitement l'altération des fonctions glomérulaires.

L'étude des clearances glomérulaires en est un reflet plus fidèle. Dans 13/15 cas, soit 86,6 % des cas, les clearances glomérulaires sont inférieures à 50 ml/minute/1,73 m2 dès le premier examen.

- Une acidose survient dans 10/18 cas, soit 55,5 % des cas ; elle est transitoirement améliorée par l'apport de tampons bicarbonatés.

- Une hypocalcémie est signalée dans 8/14 cas, soit 57,1 % des cas ; une hyperkaliémie, dans 5/12 cas, soit 41,6 % des cas ; une hypokaliémie, dans 2/12 cas, soit 16,6 % des cas ; une hyponatrémie avec hypochlorémie, dans 10/15 cas, soit 66,6 % des cas.

Tous ces éléments témoignent de l'insuffisance rénale globale et ne constituent pas des signes particuliers.

- Par contre, il faut encore souligner que le trouble de la concentration persiste à ce stade avec isosthénurie et qu'un syndrome de perte de sel est retrouvé dans 28,8 % des cas. Il peut s'accompagner d'une fixité de l'élimination du chlore, du potassium et du phosphore dans les urines (56).

- Par contre, l'amino-acidurie reste normale ou faible dans les 5 cas où elle est étudiée.

- Une glycosurie passagère est notée dans 3 cas, mais elle est habituellement absente.

- L'élimination de la PSP est diminuée dans tous les cas ; elle est inférieure à 10 % à la deuxième heure dans 4/5 cas.

- Le Tm ou la clearance du PAH sont toujours diminués (7 cas).

- L'examen des urines, en dehors de l'hyposthénurie et de l'éventuelle élévation de la natriurèse, reste pauvre.

. Une albuminurie est cependant notée dans 28/34 cas, soit 85,2 % des cas, où elle est inférieure à 1 g/24 h. Dans un cas, on signale une albuminurie importante (48). Elle n'entraîne jamais de modification des protéines sériques, ni de rétention cholestérololipidique. Elle est souvent intermittente ou passagère.

. Le culot urinaire et les comptes d'Addis sont normaux ; les urocultures négatives. Une pyurie a cependant été notée dans 3/43 cas, soit 6,9 % des cas. Il n'y a jamais d'hématurie microscopique ou de cylindrurie.

III - SYMPTOMATOLOGIE RADIOLOGIQUE.

1)- Etude de la hauteur rénale.

- Dans 5/11 cas, la hauteur des ombres rénales, sur les clichés sans préparation ou après opacification, est diminuée (45,4 % des cas) de façon symétrique.

- Les contours des ombres rénales sont toujours réguliers et il n'y a pas de calcifications anormales.

2)- Etude des voies excrétrices.

- Une urographie intra-veineuse ne les a opacifiées que dans 2 cas (37-46). Dans un de ces cas (46),

les calices ont un aspect crénelé et irrégulier.

- Une urétéropyélographie rétrograde a été effectuée dans 7 cas. L'aspect des voies excrétrices y est normal dans 5 cas. Dans un cas (48), les calices sont petits et dans un cas (95) les uretères sont très discrètement dilatés.

- Une cystographie faite dans 2 cas (26-67) est normale. Il n'y a pas de reflux.

- La cystoscopie pratiquée dans 3 cas (48-68-99) est normale.

Dans tous les cas où elles ont pu être étudiées, les voies excrétrices sont donc radiologiquement normales ou subnormales.

3)- Artériographie rénale.

- Dans un cas étudié précocement par HERDMAN (46), elle est normale.

- MONGEAU (67), dans 3 cas d'une même famille, trouve des anomalies identiques : petits reins, atrophie corticale, distension des vaisseaux médullaires et aspect lacunaire pouvant évoquer l'existence de kystes.

IV - EVOLUTION - PRONOSTIC.

- Le pronostic est constamment fatal. Cependant, une transplantation rénale a été effectuée avec succès dans 2 cas (37-46) dont l'un concerne un enfant de 7 ans.

- En dehors de ces cas, l'évolution se fait inexorablement vers l'insuffisance rénale chronique entraînant la mort.

- La durée totale de l'évolution est assez variable ; elle va de 15 ans à quelques mois. Le calcul de la survie moyenne à dater de l'âge où furent notés les premiers signes de la maladie est de 3 ans 7 mois dans 29/45 observations où l'on précise les

AGE DE DECES DANS 30 CAS DE LA LITTERATURE

âges de décès et de début. Il s'agit donc d'une évolution assez rapide, surtout si l'on tient compte du fait que la majorité des cas concernent des adultes. En fait, de nombreuses imprécisions demeurent à propos de l'âge exact du début, si bien que le calcul de la survie moyenne ne peut être qu'approximatif.

- 33/45 observations concernent des malades décédés au moment de la publication (soit 73,3 % des cas). Parmi les 29 cas où l'âge exact des décès est précisé, on remarque : (Cf. Tableau N° 11)

. qu'il est survenu entre 6 et 51 ans ;
. et dans 21/29 cas, soit 72,4 % des cas, entre 10 et 35 ans ;
. que 8/15 enfants (53,3 %) sont décédés avant 15 ans ;
. que l'âge moyen de la mort est de 24 ans 3 mois.

V - ANATOMO-PATHOLOGIE.

1)- Matériel d'étude.

- 38/45 cas ont été étudiés sur le plan anatomique (soit 84,4 % des cas).

- Dans ce groupe, cette étude a pu être effectuée sur des prélèvements autopsiques dans 29/38 cas, soit 76,3 % des cas ; sur des prélèvements biopsiques dans 8/38 cas, soit 21 % des cas, dont 7/8 par ponction-biopsie rénale et 1/8 par biopsie chirurgicale ; sur les reins prélevés après transplantation rénale dans 2/38 cas.

Il est intéressant de noter que dans le cas N° 21 l'étude anatomique a été faite sur des pièces biopsiques et autopsiques prélevées à quelques mois d'intervalle. Les lésions kystiques n'ont été objectivées que sur le prélèvement autopsique. Les autres lésions étaient semblables sur les deux prélèvements. La biopsie chirurgicale, qui intéresse peu la médullaire peut donc conduire à ignorer de telles lésions.

- Tous les cas ont été étudiés en microscopie optique ; cinq cas l'ont été également en microscopie électronique (37-46-73). Une microdissection des néphrons a été faite dans deux cas (46-104).

2)- Etude macroscopique des reins.

a)- Volume des reins.

- La taille et le poids des reins sont normaux ou diminués.

- La taille des reins est souvent mal précisée, mais ils sont décrits comme atrophiques dans la plupart des cas. Ils ne sont jamais gros.

- Le poids des reins est diminué dans 26/28 cas, soit 92,8 % des cas ; il est normal dans 2/28 cas.

Ainsi, le poids de chaque rein est :
150 à 160 g dans 2 cas,
150 à 140 g dans 7 cas,
50 à 99 g dans 11 cas,
inférieur à 50 g dans 1 cas.

Dans 7 cas, le poids est inférieur à la normale, mais les pesées n'y sont pas précisées.

Les reins les plus atrophiques pèsent 43 et 45 g (99), les reins les plus gros 160 g chacun (106). L'atrophie rénale est bilatérale et grossièrement symétrique. La différence entre le poids de chaque rein est inférieure à 10 g dans 21/24 cas, soit 87,5% des cas ; elle est de 15 à 30 g dans 3/24 cas, soit 12,5 % des cas.

b)- Aspect macroscopique des reins.

- Dans 6/11 cas, il n'existe pas d'adhérences capsulaires, mais dans 5/11 cas la décapsulation est difficile. C'est parmi ces 5 cas que la capsule est quelquefois épaissie.

- La surface du rein est granuleuse et la forme

du rein est normale.

- Les kystes sont macroscopiquement visibles dans tous les cas où les reins ont pu être étudiés macroscopiquement. Leur paroi est mince, translucide et ils contiennent un liquide clair, un peu jaunâtre, souvent visqueux.

Ils sont quelquefois visibles à la surface du rein (7/23 cas, soit 30,4 %), mais le nombre de ces kystes parsemant la surface est très limité ; ils ne déforment pas le rein ; leur taille est variable, allant de 3 cm à moins de 1 mm. En fait, la majorité des kystes ne sont visibles qu'à la coupe. Leur siège est essentiellement médullaire. Ils s'étendent ainsi de la jonction cortico-médullaire jusqu'au sommet des pyramides. Leur nombre peut être plus important à l'une de ces deux extrémités, mais en général ils sont assez régulièrement répartis dans la médullaire. Ils sont toujours très nombreux, mais occupent un pourcentage variable du parenchyme rénal. Dans certains cas, les kystes occupent la plus grande partie de la médullaire qui peut même avoir, de ce fait, un aspect spongieux (48). Dans d'autres cas, le volume occupé par les kystes est plus restreint. Quoi qu'il en soit, dans un très grand nombre de cas les kystes bouleversent l'architecture normale de la médullaire qui perd sa striation habituelle.

Quelques kystes sont souvent visibles dans la corticale (17/26 cas, soit 65,3 % des cas). Leur nombre y est le plus souvent réduit ; cependant, on signale de nombreux kystes corticaux dans 3/26 cas (soit 11,5 % des cas) (56-95-103).

La taille des kystes est très variable dans chaque rein. Dans la plupart des cas, la majorité des kystes ont un diamètre de 1 à 0,1 mm. Les autres kystes atteignent 40 à 30 mm dans 2/21 cas, 29 à 20 mm dans 1/21 cas, 19 à 10 mm dans 8/21 cas, 9 à 5 mm dans 5/21 cas, 1 à 4 mm dans 5/21 cas. Dans 18/21 cas, soit 85,7 % des cas, leur taille est donc inférieure à 20 mm de diamètre.

Ces kystes sont séparés par le parenchyme rénal et ne communiquent ni entre eux ni avec les voies excrétrices.

- L'atrophie rénale est diffuse, bilatérale et symétrique, mais prédomine dans la corticale.

Le cortex est aminci, mesurant 2 à 3 mm d'épaisseur dans 13/14 cas, où cette lésion est précisée.

- La jonction cortico-médullaire est effacée dans 13/14 cas. Elle peut même disparaître complètement.

- Les voies excrétrices sont strictement normales dans la majorité des cas. Aucune malformation ou lésion kystique n'est décrite à leur niveau. Quelques anomalies mineures y sont décrites dans trois cas : vessie augmentée de volume (104), calices un peu gros (48), bassinet petit (56).

3)- Etude microscopique des reins.

a)- Les lésions sont toujours diffuses, mais leur intensité est variable d'un endroit à un autre et d'un cas à l'autre. Des zones très atrophiques peuvent alterner avec des zones moins atrophiques. Les lésions médullaires sont dominées par la présence des kystes.

b)- Les lésions tubulaires et interstitielles sont nettement plus importantes que les lésions glomérulaires qui sont souvent décrites comme secondaires.

c)- Les glomérules :

- La destruction des glomérules est plus ou moins sévère dans un même cas et d'un cas à l'autre. Tous les degrés sont possibles entre les cas où la plupart des glomérules sont normaux et ceux où tous sont touchés à des degrés variables par le processus de hyalinisation. Il existe des glomérules normaux dans 21/25 cas, soit 84 % des cas ; dans 11/25 cas, soit 44 % des cas, ils représentent la majorité des glomérules présents. Les glomérules normaux peuvent être hypertrophiés (6/25 cas, soit 24 % des cas). Quelquefois, les glomérules sont anormalement petits

(101), ce qui fait que la taille des glomérules est souvent variable.

- Les lésions glomérulaires sont caractérisées par une dégénérescence hyaline concentrique à point de départ périphérique. Tous les degrés d'atteinte sont possibles, allant de la sclérose périglomérulaire à la hyalinisation plus ou moins complète réalisant au maximum l'aspect du classique "pain à cacheter". Il n'y a jamais de prolifération endothéliale ou épithéliale.

d)- Les tubules :

- L'atteinte tubulaire est toujours très importante et dans de très nombreux cas les tubules anormaux représentent plus de 80 % des tubes. Elle est faite d'alternance de dilatation et d'atrophie.

- La dilatation des tubules est présente dans tous les cas ; elle est importante ou très importante dans 10/31 cas. Les tubes dilatés contiennent souvent une substance colloïde avec des granulations éosinophiles. On les trouve dans le cortex et la médullaire. Leur épithélium peut être aminci ou hypertrophié. Leur vitrée est souvent épaissie, PAS positive. Du fait de l'importance des lésions, il est difficile de préciser quel est le segment du néphron qui est dilaté. On a pu préciser, dans certains cas, que la dilatation porte sur toutes les portions du tubule (46-106). Dans certains cas, elle épargne les tubes collecteurs (69).

- L'atrophie tubulaire existe dans tous les cas. Elle est très importante dans 19/24 cas, soit 79,1 % des cas. Elle frappe toutes les portions des tubules dans certains cas (4-48) ; ailleurs, elle n'existe que sur certaines parties du tubule ; ainsi, l'atrophie peut manquer au niveau de l'anse de Henlé (37-95), du tube collecteur (95), du tube contourné proximal (37). Son importance est variable ; les cellules tubulaires peuvent être simplement aplaties et le siège de phénomènes dégénératifs ; ailleurs,

le tubule peut être complètement détruit et disparaître au sein de l'infiltrat. La vitrée des tubes atrophiés peut être épaissie (14).

- Certaines parties du tubule peuvent être hyperplasiées avec hypertrophie des cellules épithéliales et épaississement des vitrées prenant le PAS (26-46-48-95-104). Cette hyperplasie peut n'intéresser que les anses de Henlé et les tubes collecteurs (95) ou que les tubes contournés proximaux (37-69).

- L'épaississement de la vitrée des tubes est présent dans les 22 cas où l'on précise cette lésion. Cet épaississement prend le PAS, mais ne prend ni la toluidine ni les colorants des graisses.

e)- Les kystes ne sont pratiquement retrouvés que dans la médullaire. Mais il peut y avoir des kystes corticaux. Généralement répartis dans toute la médullaire, ils peuvent prédominer au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils sont le plus souvent entourés par des anses de Henlé et des tubes collecteurs. Ils ne communiquent ni entre eux ni avec les voies excrétrices, mais communiquent dans certains cas avec les tubes (46-48). L'épithélium qui les borde est cuboïde, aplati, entouré de fibrose. Ils peuvent contenir une substance colloïde avec granulations éosinophiles. La taille des kystes est variable, allant de 50 µ à 1 cm de diamètre ou plus. La vitrée y est souvent difficile à objectiver. Certains petits kystes peuvent être bordés par un épithélium évoquant un épithélium tubulaire (4). Les tubes adjacents peuvent être normaux (37-48) ou comprimés et tassés (4).

f)- La sclérose interstitielle est présente dans tous les cas à des degrés variables. Elle est importante ou très importante dans 19/25 cas, soit 76 % des cas.

g)- L'infiltrat interstitiel est fait de cellules rondes (lymphocytes, macrophages). Il prédomine dans les zones où les tubes sont atrophiés et

existe dans tous les cas.

h)- Les vaisseaux sont en général normaux. Cependant, il existe un épaississement pariétal discret portant sur les trois tuniques ou seulement sur l'intima ou la média dans 8 cas.

i)- Les cristaux calcaires sont habituellement absents, mais on les trouve dans les tubes dans un cas (103), autour des tubes dans un cas (95), dans les kystes dans un cas (48).

j)- La muqueuse des voies excrétrices est normale dans tous les cas où elle a été étudiée.

k)- Etudes particulières.

- HERDMAN (46) a montré l'absence de gammaglobuline et de complément en fluorescence dans 3 cas.

- HERDMAN (46) et THORN (104) ont pu étudier la morphologie des néphrons en microdissection.

THORN (104) a ainsi constaté dans un cas :

. une diminution du nombre des néphrons dans le cortex ;

. un aspect tortueux de la majorité des néphrons ; l'opacification des tubules sur toute leur longueur montre qu'il n'y a plus aucun segment rectiligne ;

. l'absence de communication entre les kystes et le reste du néphron ;

. une difficulté à isoler tous les néphrons du fait de la fibrose.

HERDMAN a objectivé dans un cas :

. des tubules contournés très irréguliers avec des segments hyperplasiques, sans lésions kystiques ;

. des tubes collecteurs corticaux souvent dilatés ;

. des kystes à la jonction entre tubes collecteurs corticaux et tubes collecteurs communs et au niveau des tubes collecteurs médullaires ;

. des anses de Henlé normales.

- Etude au microscope électronique :

Elle a été faite dans 4 cas (37-46-73) ; la vitrée des tubes y est épaissie, irrégulière, laminée, présente des prolongements irréguliers dans le cytoplasme des cellules tubulaires, et ses limites sont floues. La vitrée des kystes a un aspect semblable (37).

HERDMAN (46) précise, en outre, certaines lésions. La fibrose interstitielle est faite de larges bandes de fibrilles collagènes et de pseudo-membranes amorphes, entourées d'infiltrats cellulaires. Ce sont les tubes proximaux et distaux et les tubes collecteurs qui semblent être dilatés. La vitrée des tubes est quelquefois en contact direct avec la lumière tubulaire du fait de la disparition de l'épithélium. Les kystes sont entourés d'un épithélium très aplati et d'une vitrée épaisse ; leur lumière est remplie de formations granuleuses semblant représenter des débris nucléaires ou cytoplasmiques. Certains vaisseaux sont dilatés. Leur endothélium est fenêtré, leur vitrée est mal définie ou absente. HERDMAN (46) pense qu'il s'agit de lymphatiques dilatés. Leur lumière est remplie de granulations protéiques et de débris cellulaires.

- Etude histologique du rein transplanté :

Deux ans après la transplantation, HERDMAN (46) a constaté, sur un prélèvement prélevé par biopsie, qu'il n'y a aucune anomalie en dehors d'un infiltrat par quelques cellules rondes, d'une discrète hypercellularité endothéliale, de quelques tubules atrophiques et d'un glomérule hyalinisé. Ainsi, aucune lésion semblable à celles constatées sur le rein du receveur n'est retrouvée.

4)- Etude des autres organes.

Outre les malformations déjà signalées, les autres constatations essentielles sont :

a)- une hypertrophie cardiaque à prédominance

gauche, dans les quelques cas où une hypertension artérielle terminale existe ;

b)- des lésions d'athérome discrètes, chez quelques sujets âgés ;

c)- une hyperplasie des parathyroïdes dans 6 cas (4-48-69-99-103-106) ;

d)- une hyperplasie des cortico-surrénales dans 3 cas avec syndrome de perte de sel (69-103-104).

VI - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

1)- La maladie kystique médullaire constitue une entité anatomo-clinique caractéristique.

Cliniquement, du fait :

- de sa survenue chez un enfant ou un adulte jeune ;
- de son début progressif et insidieux ;
- de l'existence d'une azotémie, d'une anémie, d'un syndrome de perte de sel, d'une hypœthénurie ; alors que la tension artérielle est normale, que l'albuminurie est minime ou absente, que les culots urinaires, les comptes d'Addis et les voies excrétrices sont normales ;
- de son évolution inexorable vers l'insuffisance rénale globale et la mort.

Anatomiquement, du fait :

- de l'atrophie rénale bilatérale et symétrique avec voies excrétrices normales ;
- de la présence de macro et de microkystes presque exclusivement médullaires,
- et de lésions de néphrite tubulo-interstitielle.

2)- Certaines affections peuvent cliniquement simuler cette néphropathie, mais les signes cliniques,

biologiques et anatomiques permettent de redresser le diagnostic. Ainsi, il convient d'éliminer :

- devant un syndrome de perte de sel, une insuffisance surrénalienne (69-103-104), bien que l'épreuve à la DOCA soit négative et le test de Thorn normal ;

- devant un syndrome polyurodipsique apparemment isolé lors de la phase de début, un diabète insipide néphrogénique, bien que les fonctions glomérulaires soient normales et l'atteinte anatomique nulle ou insignifiante dans cette affection ;

- devant une anémie inexpliquée (95-99), il convient de pouvoir la rattacher à une origine rénale grâce aux signes biologiques associés.

3)- La néphropathie étant affirmée, il convient de la différencier des autres causes d'insuffisance rénale chronique du sujet jeune.

a)- L'absence de tout antécédent de glomérulonéphrite, d'hypertension artérielle, d'oedème, d'albuminurie importante, d'hématurie, de cylindrurie ou de modifications des protéines sériques permet d'éliminer les glomérulopathies et les néphropathies d'origine vasculaire.

b)- La sémiologie clinique et l'existence de lésions de néphrite tubulo-interstitielle conduisent à discuter les néphropathies tubulaires, métaboliques, malformatives et les pyélonéphrites bactériennes.

- L'absence de modification des voies excrétrices et des caractères habituellement rencontrés dans certaines affections métaboliques permet d'écarter les uropathies malformatives et les néphropathies d'origine métabolique.

- L'absence de diabète gluco-phosphato-aminé, d'hypercalcémie, d'acidose précoce, de fuite potassique, de néphrocalcinose, permet d'éliminer les différentes néphropathies tubulaires.

c)- Les pyélonéphrites bactériennes sont plus difficiles à éliminer, notamment lorsque l'étude anatomique ne porte que sur des fragments biopsiques. Cependant, l'absence d'antécédents d'infections urinaires, les culots urinaires et les comptes d'Addis normaux, les urocultures négatives, l'aspect normal des voies excrétrices doivent permettre de trancher le débat. Anatomiquement, la diffusion des lésions dans la maladie kystique médullaire est très différente de l'aspect insulaire de celles des pyélonéphrites bactériennes. Enfin, l'importance des lésions kystiques est très différente dans les deux affections.

d)- Le début plus précoce, les données anatomiques doivent permettre de reconnaître les hypoplasies rénales (Cf. chapitre N° 2).

4)- Les véritables problèmes naissent des rapports qu'il convient d'établir entre la maladie kystique médullaire et les autres polykystoses.

a)- La maladie microkystique des reins est très différente, et sa place dans les polykystoses est mal définie. Cette affection se rencontre chez le nouveau-né, chez qui elle entraîne un syndrome néphrotique congénital dont le pronostic est fatal. Les microkystes sont faits de dilatation des tubes proximaux dans la région corticale et s'associent souvent à des glomérules immatures.

b)- Certaines malformations kystiques rénales en général unilatérales sont très différentes.

- Les aplasies et les hypoplasies multikystiques : Bilatérales, elles se traduisent par une anurie congénitale vite mortelle. Unilatérales, elles se distinguent par l'existence d'une masse lombo-abdominale unilatérale muette à l'urographie, la présence d'éléments dysplasiques et d'anomalies associées des voies excrétrices.

- Les kystes simples du rein se tra-

duisent par une masse lombo-abdominale et des images pyélocalicielles déformées.

- Les kystes multiloculaires des reins entraînent une masse abdominale déformant le pyélogramme; le parenchyme rénal adjacent y est normal.

c)- La maladie polykystique héréditaire.

1- Chez l'adulte et le grand enfant, de nombreux éléments la différencient de la maladie kystique médullaire. Ce sont :

- la constance de la transmission autosomique dominante ;

- l'augmentation de volume des deux reins, le plus souvent palpable ;

- une traduction clinique habituellement plus tardive au cours de la 4e-5e décade de la vie ;

- une évolution plus lente n'entraînant la mort qu'entre 40 et 60 ans ;

- l'existence d'hématurie, d'hypertension artérielle, de douleurs lombaires ;

- les images urographiques évocatrices : gros reins bosselés avec déformations, allongement, élongation des calices ;

- l'association à des anévrysmes intra-crâniens, des kystes hépatiques et pancréatiques ;

- des lésions anatomiques différentes : les deux gros reins contiennent des kystes en ruche d'abeilles répartis de façon homogène dans la médullaire et la corticale.

2- Chez le nouveau-né : le problème ne se pose guère, puisque la symptomatologie de la maladie kystique médullaire est plus tardive, alors que la maladie polykystique du nouveau-né entraîne une mort rapide chez un nourrisson porteur de deux reins volumineux déformant l'abdomen.

d)- L'ectasie canaliculaire précalicielle. Encore appelée "rein en éponge" de Cacchi et Ricci, elle constitue une variété particulière de maladie microkystique des reins, localisée aux pyramides, qui apparaît très différente de la maladie kystique médullaire pour de nombreux auteurs (4-37-99-101). En effet, elle s'en distingue par :

- Sa plus grande fréquence au cours des quatrième, cinquième et sixième décade de la vie ;

- l'absence d'incidence familiale, encore que de nombreux cas de maladie kystique médullaire soient sporadiques ;

- la fréquence de sa latence clinique : l'affection est souvent reconnue comme une entité radiologique asymptomatique qui n'abrège pas la vie du sujet en dehors des complications et l'insuffisance rénale y est rare.

- L'aspect urographique : reins de volume normal ou un peu augmenté, images en flammèches ou en bouquet de fleurs se détachant des calices à l'intérieur du parenchyme rénal.

- Ses complications particulières à type de néphrocalcinose et de lithiase, qui peuvent être la cause de pyurie, d'hématurie, de coliques néphrétiques, d'obstruction urétérale.

- Son aspect anatomique, car l'atteinte est souvent asymétrique, peut n'affecter qu'un rein ou quelques papilles rénales ; les reins sont de volume normal ou peu augmentés ; les kystes correspondent à des renflements fusiformes ou diverticulaires des tubes de Bellini et s'ouvrent dans les papilles calicielles, communiquant ainsi avec les voies excrétrices; ces kystes sont souvent entourés d'un épithélium métaplasique stratifié, contiennent fréquemment des calcifications radio-opaques, n'atteignent jamais le cortex et confluent quelquefois en vastes cavités anfractueuses.

e)- Reins polykystiques, ectasies canaliculaires précalicielles et maladie kystique médullaire

un syndrome de perte de sel par une supplémentation sodée adéquate en connaissant les risques de surcharge ; pallier la polyurie par un apport hydrique suffisant ; lutter contre l'anémie par les transfusions, contre l'acidose par l'apport de substances tampons.

- Au stade d'insuffisance rénale chronique, le traitement est semblable à celui des autres insuffisances rénales globales.

- Il faut signaler que quelques cas ont pu bénéficier de transplantation rénale avec succès.

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE FAMILIALE DANS 45 CAS

(1) Etude d'après GOLDMAN

Abréviations :

D = dominant

R = récessif

I.R. = Insuffisance rénale

TABLEAU N° 13
****

AUTEURS	NOMBRE de FAMILLES		NOMBRE DE SUJETS ATTEINTS	SEXE sujets atteints		NOMBRE D'ENFANTS SAINS (sans atteinte rénale)	PARENTS ATTEINTS		CONSANGUINITE RECONNUE	ANOMALIES ASSOCIEES	Nº DES CAS CORRESPONDANTS	CAS FAMILIAUX	TRANSMISSION EVOQUEE	OBSERVATIONS
	Nombre	Nº des familles		M	F		MERE	PERE						
THORN, 1944	Une	I	1	1		?	0	0	?	0	1	0		
SMITH, 1945	Une	I	1		1	0	0	0	?	0	2	0		
VOTH, 1949	Une	I	1		1	?	?	?	?	0	3	0		
MURPHY, 1952	Une	I	1	1		?	?	?	?	0	4	0		
HOGNESS, 1954	4	I	1		1	?	?	?	?	Diabète discret	5	0		
		II	1	1		?	?	?	?	Pied bot, sténose artère rénale, Kystes pancréas	6	0		
		III	1	1		?	?	?	?	0	7	0		
		IV	1	1		?	?	?	?	0	8	0		
KNOWLES, 1957	Une	I	1	1		?	?	?	?	Ulcus gastrique	9	0		
THORN, 1960	Une	I	1		1	?	?	?	?	Dermatose maculo-papuleuse	10	0		
STRAUSS, 1962	Une	I	1		1	?	0	0	0	0	11	0		

STRAUSS, 1962 Statistique 18 cas	18		20	13	7	?	?	?	?	Cf. cas antérieurs	1 à 18	16= 0 2 = +	R 2 cas	Ces 18 cas concernent les 11 cas antérieurs et 8 cas personnels.
KERLAN (1), 1963	Une	I	1	1							19	0		
FAIRLEY, 1963	Une	I	1(+2)		1	0	0	0	0	Cataracte et autres anomalies oculaires	20	+	D ou R ?	1 frère= Reine polykystiques, 1 soeur= reins en éponge.
FAIGEL, 1964	Une	I	1	1		?	0	0	?	Dysplasie muqueuse colique	21	0		
GOLDMAN, 1966	Cinq appartenant à la même famille sur 5 générations	I	2		2	1	0	0	0	0	22-23	+	D	
		II	2		2	4	+	0	0	0	24-25	+	D	
		III	5	2	3	2	+	0	0	0	26-27-28	+	D	
		IV	3	3		0	+	0	0	0	29-30-31	+	D	
		V	1		1	0	0	0	0	0	32	+	D	
			17	5	12	43			0	0	22 à 32	+	D	
HERDMAN, 1966	Deux	I	2		2	2	0	0	0	1 cas rétinite pigmentaire	33-34	+	R	
		II	2	1	1	1	0	0	0	0	35	+	R	

Etude globale de la famille

MONGEAU, 1967	Cinq	I	2	1	1	?	0	+	0	0	36-37-38	+	D	
		II	1	1		?	0	0	0	0	39	0		
		III	2	1	1	?	0	0	0	0	40	+	R	
		IV	1	1		?	0	0	0	0	41	+	R	1 oncle et 1 grand-oncle atteints
		V	2	1	1	?	0	0	0	0	42-43	+	R	
PEDREIRA, 1968	Une	I	1		1	2	0	Défaut conc. + polyurie	0	0	44	+	R	1 oncle, 1 cousin pat. Tr. conc. + polyurie, 1 cousin atteint.
AXELSON, 1968	Une	I	1(+1?)	1	1?	3	+?	0	0	0	45	+	R	2 cousins I.R. Mère DCD 35 ans IR.
T O T A L	31		55	27	28	? > 51	4 (3+1)	2	0			16		

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE CLINIQUE DANS 45 CAS

(1) Etude d'après GOLDMAN

Abréviations :

I.R. = Insuffisance rénale

Tr. concent. = Trouble de la concentration des urines

HTA = Hypertension artérielle

P.T. = Poids et taille

Intensité de l'anémie : Hb $<$12 g/l = +
$<$ 8 g/l = ++
$<$ 5 g/l = +++

Retard pondéro-statural : 1 à 2 DS = +
$\geqslant$ 2 DS = ++
$\geqslant$ 4 DS = +++

TABLEAU N° 14
****

AUTEURS	CAS	SEXE M	SEXE F	CARACTERE FAMILIAL	AGE de DEBUT (Ans)	AGE de la MORT ou EVOLUTION	AGE lors des HOSPITALISATIONS (Ans)	PREMIERS SYMPTÔMES	POLYURODIPSIE	RETARD PONDERO-STATURAL	ANEMIE	T.A.	CONVULSIONS	SQUELETTE	ANOMALIES ASSOCIEES	INTERVALLE ENTRE POLYURODIPSIE et INSUFFISANCE RENALE (Ans)	REMARQUES
THORN, 1944	1	+		0	<10	25	21 à 25	Polyurie, puis vomissements, crampes	+P	?	+ à ++	6/4 14/9	0	?	0	>11	Oedème après charge en ClNa phase termin.
SMITH, 1945	2		+	0	4à7	9	8 9	Anémie, PT ↘ vomissements, anorexie	?	++	+ à ++	13/8 17/11	+ term	N	0		Ecchymoses
VOTH, 1949	3		+	0	21	22	22	Asthénie arthralgies	?	T=N P ↘	++	12/8	+ term	?	0		
MURPHY, 1952	4	+		0	29	32	30	Céphalées, vomissements, hématémèse, crampes	+P	0	+	10/6 13/8	+	N	0	0	Hématémèse, épistaxis
HOGNESS, 1954	5		+	0	26	49	49	Douleurs, vomissements	0	?	+	12/7 17/9	0	?	Diabète		Purpura
	6	+		0	27½	28	28	Vomissements, céphalées	0	?	+	14/8	0	?	Pied bot		Purpura
	7	+		0	30½	32	32	Crampes, céphalées, vomissements	?	?	+	12/6	+ term.	?	0		Purpura
	8	+		0	<7	15	14½ 15	Polyurodips.	+++	?	+	12/7	0	Ostéoporose	0	>7	Purpura

KROWLES, 1957	9	+		0	36	37	37	Vomissements, crampes, céphalées, dyspnée	+P	0	+	12/8	0	N	Ulcus gastr.		Pétéchies
THORN, 1960	10		+	0	20	29	27 29	Anémie, Vomissements, Céphalées	0	T=N P ↘	+	11/7 20/10 term.	+ term	?	0	<1	Eruption maculo-papuleuse Oedème (excès ClNa)
STRAUSS, 1962	11		+	0	<12	15	15	Anémie, Polyurie, Ostéo-dystr.	++	+P	+	10/6 12/9		Ostéo-dystr.	0	>3	
STRAUSS, 1962 Etude statistique de 18 cas	12 à 18	12 +	6 +	16 =0 2 =+	8 à 56 moy. =27 14< 34a	15 décès sur 18 cas (âge ?)			+ 7 cas ? ou 0 ds 10 cas		+++ à +	N=14 cas ↗ discrète 6 cas (ter.)		Signes osseux fréqts chez sujets jeunes			L'étude des 18 cas comporte les cas antérieurs et 7 cas personnels
KERLAN (1), 1963	19	+		0		42	42				+	N	+ term				
FAIRLEY, 1963	20		+	+	?	18	18	Cécité Hypotrophie	?	+P	0	N	+ term.	?	Cécité catar. depuis N	0 ?	
FAIGEL, 1964	21	+		0	13½	14	13 ½	Anémie, Anorexie, Asthénie	?	0	+++	13/7	+ term.	?	0	0 ?	Eruptions, Ecchymoses
	22		+	+	24	25	25	Anémie, Infection, urinaire	?	?	+	12/7	0	?	0	0 ?	
	23		+	+	33	36	33	Urée ↗	?	?	++	11/7	0	?	0	0 ?	

GOLDMAN, 1966	24		+	+	20	24		Infection urinaire	?	?	++	?	0	?	0	0 ?		
	25		+	+	14	19	19	Asthénie, Anémie, Epistaxis	?	?	+	11/9	0	?	0	0 ?	Epistaxis	
	26		+	+	?	23	23	?	?	?	+	9/6	0	?	0	0 ?		
	27		+	+	19	23	23	Anémie, HTA	?	?	+++	12/7	0	?	0	0 ?		
	28	+		+	26	27	27	HTA, anémie, doul. abdom.	?	?	+	25/11	0	?	0	0 ?		
	29	+		+	20	22	22	Anémie	?	?	+++	?	0	?	0	0 ?	Epistaxis, Hématémèse	
	30	+		+	22	24	24	Anémie	?	?	+	16/9	0	?	0	0 ?	Epistaxis	
	31	+		+	29	Trans. réna. à 33a	33	HTA Inf.urinaire	?	?	+	14/9	0	?	Div. vésic.	0 ?		
	32		+	+	15	I.R. modé. à 21 ans	21	Anémie, Inf. urinaire	?	?	±	17/11	0	?	0	0 ?		
HERDMAN, 1967	33		+	+	7	Trans. rén. à 7a.	7	Anémie, Somnolence, Urée 0,7 g/l	+	0	+ +	13/9	0	?	Rétin pigm.	0		
	34		+	+	5	Tr. conc. et acid. isolés à 6 a.	5 6	Enquête fam. Inf.urinaire	+	0	0	11/7	0	?	0	> 1		
	35	+		+	?	Tr. conc. isolé 7 a.	7	Polyurodips.	+	0	0?	?	0	?	0	> 1		

MONGEAU, 1967	36	+		+	Nettement antérieur à l'âge de survenue de l'insuffisance rénale	I.R. mod. à	16	Pâleur et polyurie dans les 8 cas	+	0	+	12/8	0	N ?	0	Plusieurs années	
	37		+	+		I.R. mod. à 11	11		+	0	+	9/7	0	N ?	0		
	38	+		+		I.R. mod. à 51	51		0	0	±	15/8	0	N ?	0		
	39	+		0		I.R. grave à 5½	5 ½		+	+	++	11/7	0	N ?	0		
	40	+		+		I.R. mod. à 8	8		+	+	+	11,5 /7	0	N ?	0		
	41	+		+		6	6		?	0	++	12/7	0	N ?	0		
	42	+		+		14	14		+	+	+++	13/8	0	N ?	0		
	43		+	+		8	8		+	+	++	16/9	+ term	Ostéo-dystr.	0		
PEDREIRA, 1968	44		+	+	< 8	14	9 14	Anémie, Polyurie	+	+	+	11/8	0			5	
AXELSSON, 1968	45	+		+	< 50	5	51	Polyurie, Asthénie	+	?	+	16/9	0			> 1	

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

TABLEAU DES SIGNES BIOLOGIQUES

Abréviations :

N = normal ↗ Augmentation ↘ Diminution

Cl. PAH = Clearance PAH en ml/min./1,73 m2

PSP = Elimination à la 2ème heure

Du = Densité urinaire (précisée en cas d'absence d'épreuve de dilution-concentration).

(1)- Etude d'après GOLDMAN

TABLEAU N° 15
****

AUTEURS	Nº CAS	DIURESE ml/24 h.	DILUTION maxi.	CONCENTRATION maxi.	UREE SANGUINE g/l	CLEARANCE GLOM. ml/min/1,73 m2	PROTEINURIE	HEMATURIE	LEUCOCYTURIE	CULOT URINAIRE	NATREMIE mEq/l	KALIEMIE mEq/l	RESERVE ALCALINE mEq/l	CALCEMIE mg/l	PHOSPHOREMIE mg/l	EPREUVE ACIDIFICATION PERTURBEE	ACIDES AMINES URINES	MELITURIE	SYNDROME PERTE DE SEL	REMARQUES
THORN, 1944	1	↗	Du 1005 à 1010 Isothénur.		0,63 3,04	29,5	0 à +	0	N	N	147 124	4,9	24,4 8	78	45 78	ammoniog.	?	0	+++	PSP 15 % Tm glucose 75 mg/min.
SMITH, 1945	2	?	?	1008 1010	0,5 2,65	Cl. urée 4,5 (6%)	±	0	N	N	?	?	6,7 13,5	105 76	45 85		?	0	?	PSP 15 %
VOTH, 1949	3	?	Du 1010		?	?	++	0	N	N	?	?	?	?	?		?	?	?	
MURPHY, 1952	4	↗	Du 1008-1010 Isothénur.		0,59 1,59	4	0	0	N	N	108 146	2,9 7,4	9 23,4	↘	?		?	0	+++	Tm PAH 5,2mg/min.
HOGNESS, 1954	5	400	Du 1006 à 1012		0,7 2,54	?	+	0	N	N	124	?	19	67	156		?	+ à 0	?	Diabète
	6	?	?	?	2,85	?	+++	0	N	N	?	?	18	109	71		?	?	?	PSP excrétion nulle.
	7	?	Du 1010 à 1014		1,26 1,93	?	±	0	NEX GB au culot	GB ↗ sans pyur.	?	?	7,3	?	?		?	?	?	
	8	?	Du 1012		1,48 2,50	?	+	0	N	134	?	11 18	67 54	104 134			?	?	?	PSP 3 %

KNOWLESS, 1957	9	3500 4000	Du= 1005 à 1013 Isothénur.	0,6 2	?	± à 0	0	N	N	120 à 145	3,3à 5,2	19 à 28	89 à 103	30 à 88		?	0	++	
THORN, 1960	10	2000	Du= 1003	0,6 2	?	+	0	N	N	125 à144	7,7	17 à 19,6	100	61		?	?	++	
STRAUSS, 1962	11	↗	Du= 1002	0,96 2,7	7,5à 1,25	0 à +	0	N	N	N	N	↘		↗		?	?	?	
STRAUSS, 1962 Etude statistique de 18 cas	12 à 18			<1010 en gén.	0,6à 2,85 Maxi 3,8		0	N	N				47 à 109 M=72	60 à 230 M=100		?	?	+++ 5 cas	Cette étude comprend les 11 cas antérieurs et 7 cas person.
KERLAN (1), 1963	19				1,55	?	0	0	N	N						?	?	+	
FAIRLEY, 1963	20			?	?	?	+	0	N	N	?	?	?	?	?	?	?	?	
FAIGEL, 1964	21		Du= 1008 à 1011	0,98 à 3	20 %	+ à ++	0	7 leuco par champ au culot	N	137	5,6	15,4	?	?		?	?	+	
GOLDMAN, 1966	22	?	Du dimin.	3,30		+	0	N	N	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
	23	?	Du = 1004	1,60 0,66		++	0	N	N			↘						+	
	24	?	?	1,80			0	N	N										
	25	?	Du = 1010	1,72		++	0	N	N										
	26	?	Du = 1010	3,94		+	0	N	N	122									

	27	?	Du =	1010	0,70		++	0	N	N										±	
	28	?	Du =	1007	0,82		±	0	N	N									±		
	29	?	Du =	1005	?			0	N	Coli-bac.	129	6,6	4,9						±	+	
	30	?	Du =	1006	2,33		+	0	N	N											
	31	?	Du =	1014	2,35 0,75		++	0	5 à 6 leuco par champ	N	133	4,9	11	88	128					+++	
	32	?	Du =	1008	0,81	21		0	↗	Coli-bac.	140			101	50					0	
HERDMAN, 1967	33	?	?	1007	0,7 1,74	3	+	0	N	N	125 110		7		76				0	+++	
	34	2500	?	1022 1016	0,17	50 89	0	486 H/min	2720 Leu./min.	N	145	4,3	28	117 107	46	+	N		0	+ 0	Cl.PAH=392 ml/min. Cl Phosph. 12,6 ml/m.
	35	↗	?	292 mos M/l	N	74		0	N	N		N								0	
MONGEAU, 1967	36	↗	?	1012	0,52	49	0	0	N	N	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Cl.PAH=381 ml/min.
	37	↗	?	1007 1015	0,55	37,4	0	0	N	N							N	?	?	?	Cl.PAH=292 Tm PAH 50%
	38	N	?	1007	0,48	43,9	0	0	N	N							N	?	?	?	Cl.PAH=329 Tm PAH 45%
	39	↗	?	1008	1,22	8,5	±	0	N	N							↗ Pro-line	?	?	?	Cl.PAH=32,3 Tm PAH 4 %

	40	↗	?	1008	0,58	30,4	0	0	N	N							?	?	?	Cl.PAH=90,6 Tm PAH 31%
	41	?	?	1009	1,15		±	0	N	N								?	?	
	42	↗	?	↘	>3	6	±	0	N	N								?	?	
	43	↗	?	1003	1,42		±	0	N	N								?	?	
PEDREIRA, 1968	44	2000 2500	?	300 mos M/l	0,25 1,62	6	0 à ±	0	N	N	140 130- 150	3- 3,8 6	8	100 79	40 78		N	0		
AXELSSON, 1968	45	?	Du=	1010- 1011	2,54		+ à 0	0	N	N	133 118	3,4	N	78	91			?	+	

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE RADIOLOGIQUE

TABLEAU N° 16

AUTEURS	N° CAS	RADIO REINS SANS PREPARATION			U.I.V.		CYSTOGRAPHIE	REFLUX	CYSTOSCOPIE	U.P.R.	REMARQUES
		Calcifications	Hauteur rein D.	Hauteur rein G.	Retard excrétion	Morphologie des voies excrétrices					
THORN, 1944	1	0	N	N							
SMITH, 1945	2	0	?	?	+++					# N uretères +	
MURPHY, 1952	4				+++						
HOGNESS, 1954	5	0									
	6	0	N	N					N	Calices petits	
	7	0	↗	↗							
STRAUSS, 1962	11								N	N	
FAIGEL, 1964	21	0					N	0		N	
GOLDMAN, 1966	24				+	N					
	28	0	N	N	+++	?					
	32		12,4 cm	11,9 cm	+	?					

HERDMAN, 1967	33		N 10,5 cm	N 9,1 cm	0						
	34		N	N		H N mais calices un peu irrégul.					Artériographie rénale = N Néphrogramme Hg et Hippuran= N
MONGEAU, 1967			↘	↘							) Artériographie rénale =
			↘	↘							) mêmes anomalies dans les 3
			↘	↘	++	Peu visibles					) cas : Petits reins, cortex aminci, vaisseaux médullaires distendus évoquant des kystes
PEDREIRA, 1968					++				N	N	
AXELSON, 1968			10x4	10x5							

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Abréviations :

AUT = Autopsie

PBR = Ponction-biopsie rénale

PBC = Ponction-biopsie rénale chirurgicale

N = Normal

Intensité des lésions :

+++ très importante
++ importante
+ notable
± peu importante
+P lésion présente mais intensité non précisée
0 inexistant

↗ augmentation ↘ diminution

TABLEAU N° 17
****

AUTEURS	CAS N°	TYPE DE l'EXAMEN	AGE DE l'EXAMEN (ans)	POIDS REINS G Dt.	POIDS REINS G G.	KYSTES M = macro. m = micro.	KYSTES Siège M : médu. C : cortex Nombre	KYSTES Taille en mm	EFFACEMENT JONCT. CORTICO-MEDULL.	CORTEX AMINCI	TUBES Dilatation	TUBES Atrophie	TUBES Vitrée épaissie	TISSU INTERST. Infiltrat	TISSU INTERST. Sclérose	ATTEINTE GLOMERU. Importance	ATTEINTE GLOMERU. Présence de glomérules Nx.	VAISSEAUX ALTERES	VOIES EXCRETRICES	DIVERS
THORN, 1944	1	AUT	25	↗ 140	↗ 140	M + m+	M C)+++ 40 % rein	2 à 40	+	+	+++	+++	?	+P	+++	+++	+	± intima ↗	vessie ↗	Décaps. diffic. cristaux dans tubes, cortico-sur. & parath.? HVG
SMITH, 1945	2	AUT	9	↗ 60	↗ 50	M + m +	M+++	1-10 M < 1 m=1 à 175 µ	+	+ 2mm	++	+++	?	++	+++	++	+ hyp. tr.	± média ↗	N	Décaps. diffic. cristaux péri-tubulaires Parathyr. ↗
VOTH, 1949	3	AUT	22	160 N	160 N	M + m +	M+++ C+++	1 à 50 µ	0	+	+++	+ à ++	?	++	++	++	?	0	N	HVG
MURPHY, 1952	4	AUT	32	↗ 100	↗ 100	M + m +	M+++ C +	1 à 25	?	0	+++	+	?	+	++	++	+ hyp. tr.	0	N	Surrén. & para-thyr. hyperplas.
	5	AUT	49	↗ 80	↗ 75	M + m +	C ± M+++	0,5 à 20	?	?	+	+++	?	+	?	+	+60% hyp. tr.	0	N	Décaps. diffi-cile ± Hyperp. parathy.
HOGNESS, 1954	6	AUT	28	↗ 80	↗ 70	M + m +	C ± M+++ > 50%	1 à 8	?	+	++	++	?	±	±	++	+ hyp. tr.	± paroi ↗	N	Hyperplasie parathyr. Ostéose fibr.

	7	AUT	32	↘ 140	↘ 110	M + m +	C ± M+++ > 80%	1 à 4	?	+ 2-3 mm	++	+++	?	±	++	± à +++	+	+ paroi ↗	calices ↗	Qq. kystes pancréatiques. Hyperpl. parath. Ostéose fibr.
	8	AUT	15	↘ 50%	↘ N	M + m +	M+++	1 à 6	+	+	+	+++	+	+	+	+++	+ hyp. tr.	± inti ↗	N	Ostéose fibr.
KNOWLES, 1957	9	AUT	37	↘ 100	↘ 100	M + m +	M+++ C+++	1 à 30	0	?	?	?	?	++	+++	++	0	+ paroi ↗	N	Décaps. diff. Bassinet petit
THORN, 1960	10	AUT	29	↘ 68	↘ 75	M + m +	M+++ > 50%	3 à 4	?	+	++	?	+	+	+++	++	0	?	N	Hyperplasie surrénales
STRAUSS, 1962	11	AUT	15	↘	↘	M + m +	M+++	1 à 10	+	+	+P	+	+	+	+	?	?	?	N	Hyperplasie parathyr.
STRAUSS, 1962 Etude statistique 18 cas	12 à 18	Etude globale de 16 cas		1e < 43-45 (15 ans) 1e > 160 (22 ans) 14 cas ≈ 2 reins = 10 g		M + m +	Surtout M et jonction corticomédullaire	99mm à 10mm	?	?	+P en gén.	+ à +++	?	+ à +++	+ à +++	+ à +++	+	0 chez les jeunes	N	Ces 18 cas comprennent les 11 cas antér. et 7 cas personnels. Hyperplasie C. S. et parath. fréquent
KERLAN, 1963	19	AUT	42			M + m +													N	
FAIRLEY, 1963	20	AUT	18	↘	↘	M + m +	M +++ > 50%	Gros	?	+	?	+++	?	+	+	+++	0	?	N	Petit adénome hypophysaire

FAIGEL, 1964	21	PBC	14	↘ 110	↗ 110	0	/	/	+	?	+	+++	?	++	+	+	++	±	N	Décaps.diffic. Dysplasie muqueuse colon
		AUT	14			M+ m+	M+++	1 à 4			+	+++	?	++	+	+++	+ hyp-tr.	± ? paroi		
GOLDMAN, 1966	22	AUT	25	65 ↘	75 ↗	M + m +	M+++ C ±	20 mm à 50 µ	+	≠ + 3 mm	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	Etude anatomo-pathologique des 8 cas. Pas d'autres kystes viscéraux dans les 6 cas autopsiés.
	26	AUT	23	↘ 50	↗ 50	M + m +	M+++ C ±		+	≠ + 3 mm	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	27	AUT	23	↘ 60	↗ 60	M + m +	M+++ C ±		+	≠ + 3 mm	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	28	AUT	27	↘	↗	M + m +	M+++ C ±		+	≠ + 3 mm	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	29	AUT	22	155	150	M + m +	M+++ C ±		+	≠ + 3 mm	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	30	AUT	24	↘	↗	M + m +	M +++ C ±		+	≠ + 3 mm	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	31	TR	33	↘ 100	↗ 120	M + m +	M+++ C ±		0	0	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	32	PBR	21	/	/	m +	M+++ C ±		/	/	+P	+++	+	++	++	+	+++	?	/	
HERDMAN, 1967	33	TR	7	75	90	M + m +	M+++ C ±	1 à 10	+	+	++	++	++	+	++	++	+	0	N	Lymphat.dilatés Etude rein transplanté
	34	PBR	5	/	/	m +	M+++	1 à 10	/	/	+	±	+	±	+++	±	+++	0	/	
	35	PBR	7	/	/	m +	M+++ C ±	1 à 10	/	/	+	+	+	+	++	+	++	0	/	

MONGEAU, 1967	36	PBR	16			0					+P	+P	+P	+P	+P	?	?	0		Etude anatomo-pathologique faite globalement sur les 6 cas. Intensité des lésions non précisée.
	37	PBR	11			0					+P	+P	+P	+P	+P	?	?	0		
	39	PBR	5 ½			0					+P	+P	+P	+P	+P	?	?	0		
	40	PBR	8			0					+P	+P	+P	+P	+P	?	?	0		
	41	AUT	6	?	?	M + m +	M +	Taille var.	?	?	+P	+P	+P	+P	+P	?	?	0	?	
	43	AUT	8	?	?	M + m +	M +	Taille var.	?	?	+P	+P	+P	+P	+P	?	?	0	?	
PEREIRA, 1968	44	AUT	14	les 2= 130		M + m +	M +	0,1 à 10	+	?	+++	+++	+	+++	+P	+++	0	0	N	Hyperplasie parathyr. Etude microsc. électronique.
AXELSON, 1968	45	AUT	51	↘ 60	↘ 65	M + m +	M+++ <50% C ±	0,5 à 5	?	+ 2à4 mm	+	+++	+	+	++	++	+ hyp. tro.	± paroi ↗	N	Hyperplasie parathyroïd.

Q U A T R I E M E P A R T I E

RAPPORTS

ENTRE LE MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ET LA NEPHRONOPHTISE JUVENILE FAMILIALE

SIGNES		NEPHRONOPHTISE JUVENILE FAMILIALE		MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE	
		Nombre de cas ou âge	%	Nombre de cas ou âge	%
Histoire familiale		55/69	82 %	26/45	57,7 %
Consanguinité		4/40 familles		0/31 familles	
Nombre de familles		40		31	
Sexe	Garçons	34/69	49,2 %	26/45	57,7 %
	Filles	36/69	50,8 %	19/45	42,3 %
Age de début $\geqslant$ 1 an		58/61	95 %	33/33	100 %
Age de début $\geqslant$ 15 ans		1/61	1,6 %	16/26	61,5 %
Ages extrêmes de début		6 mois/19 ans		5 ans / 50 ans	
Age moyen de début		Dans 61/69 cas 4 à 11 mois		Dans 26/45 cas 20 ans	
Nombre de décès publiés		46/69	66,6 %	33/45	73,3 %
Ages extrêmes du décès		4 ans / 27 ans		6 ans / 51 ans	
Age moyen du décès		Dans 49/69 cas 10 ans 1 mois		Dans 29/45 cas 24 ans 3 mois	
Survie moyenne entre les signes et décès		Dans 43/69 cas 6 ans 1 mois		Dans 22/45 cas 3 ans 7 mois	
Polyurodipsie		62/66	93,9 %	18/22	81,8 %
Trouble de la concentration		51/51 (Volhard)	100 %	Volhard 13/13 Densité urine $\leqslant$ 1010 26/29	100 % 89,7%
Polyurodipsie signe révélateur		47/68	69,1 %	14/36	38,8 %
Intervalle entre trouble de concentration et IR $\geqslant$ 2 a.		47/58	81 %	15/33	45,4 %
Anémie		54/64	84,3 %	42/44	95,5 %
Anémie signe révélateur		25/68	36,7 %	21/36	58,3 %
Retard pondéro-statural		45/67	67,1 %	7/15 enfants	46,6 %
Ostéodystrophie		10/48	20,8 %	3 cas	
HTA (maxi $>$ 14)		12/61	19,6 %	10/42	23,7 %

SIGNES	NEOHRONOPHTISE JUVENILE FAMILIALE		MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Hyperazotémie > 1 g/l	36/56	64,2 %	27/37	73,2 %
Clearance glomérulaire < 50 ml/min./1,73	34/37	91,8 %	13/15	86,6 %
Hypokaliémie < 3 mEq/l	3/33	9,9 %	2/12	16,6 %
Hypocalcémie < 80 mg	13/46	28,2 %	8/14	57,1 %
Acidose RA < 15 mEq/l	17/33	51,5 %	10/18	55,5 %
Hyponatrémie < 130 mEq/l	5/35	14,2 %	10/15	66,6 %
Syndrome de perte de sel	3/69	4,3 %	13/45	28,8 %
Pyurie	1/64	1,5 %	3/43	6,9 %
Protéinurie légère	43/64	67,1 %	28/34 te + 1 protéin. imp.	85,2 %
Glycosurie passagère	4/24 Autres cas signalés urines normales		3/10 (1 cas diabète sucré)	
Cylindrurie	0/64	0	0/43	0
Hématurie microscopique	1/64	1,5 %	0/43	0
Amino-acidurie pathologique	1/29 (.? proline)	3,4 %	1/5 (.? proline)	
Petits reins sur les radiographies	9/27	33,3 %	5/11	45,4 %
Voies excrétrices normales après opacification	16/22	61,8 %	7/9	77,7 %
Anomalies radiologiques mineures des voies excrétrices	4/22	18,2 %	2/9	22,2 %
Reins macroscopiquement petits	25/25	100 %	26/28	92,8 %
Microkystes	17/43	39,5 %	34/38	89,4 %
Macrokystes (étude du rein entier)	14/28	50 %	32/32	100 %
Vitréo tubes épaissis	36/37	97,2 %	22/22	100 %

TABLEAU Nº 18

La similitude de nombreux éléments cliniques et anatomiques a fait rapprocher les deux affections (4-23-36-46-67-73-101-108).

1)- Certains éléments fondamentaux sont identiques dans les de x cas.

= Il s'agit d'affections souvent familiales, se transmettant le plus souvent sur le mode récessif autosomique, quelquefois sur le mode dominant.

= Elles atteignent le sujet jeune.

= La symptomatologie clinique comporte dans les deux cas :

- un intervalle libre net entre la naissance et la survenue des premiers signes ;

- un début progressif et insidieux, caractérisé par un syndrome tubulaire distal isolé sans signes d'atteinte glomérulaire ou tubulaire proximal et comportant un trouble de la concentration des urines avec polyurodipsie, une anémie, un syndrome de perte de sel, des troubles du développement squelettique chez l'enfant, des anomalies urinaires minimes (culot urinaire normal, urocultures négatives, albuminurie faible ou absente), une tension artérielle normale ;

- la survenue secondaire à bas bruit de signes d'insuffisance rénale globale qui fait que de nombreux cas ne sont observés qu'au stade d'hyperazotémie avec acidose et hypocalcémie ;

- une évolution fatale entraînant la mort chez un sujet jeune ;

- des reins de volume normal ou diminué sur les radiographies, des voies excrétrices normales ou subnormales après opacification ;

- une enquête étiologique négative.

= Anatomiquement, on trouve dans les deux mala-

dies :

- des reins atrophiques avec cortex aminci ;

- des cavités excrétrices normales ;

- un effacement de la jonction cortico-médullaire ;

- des lésions de néphrite tubulo-interstitielle diffuse avec atrophie, dilatation et hyperplasie des tubes qui ont souvent un aspect tortueux et une vitrée épaissie, une hyalinisation glomérulaire secondaire à point de départ périphérique et d'intensité variable, sans prolifération endothéliale ou épithéliale ;

- des vaisseaux normaux ou subnormaux ;

- des kystes à prédominance médullaire, le plus souvent microscopique, fréquemment macroscopique.

2)- Cependant, certains caractères conduisent à établir des différences.

a)- Hérédité.

Dans la néphronophtise, une histoire familiale est retenue dans 82 % des cas et la transmission de l'affection se fait presque toujours sur le mode récessif autosomique. Une transmission sur le mode dominant n'existe que dans 1/40 familles (2,5 % des cas), représentant 3/69 cas, soit 4,3 % des cas. Une consanguinité existe dans 4/40 familles.

Dans la maladie kystique médullaire, une histoire familiale n'est retenue que dans 57,7 % des cas ; les autres cas sont sporadiques.

Deux modes de transmission ont été décrits parmi les cas familiaux. Dans 3/31 familles (9,6 %), représentant 15/45 cas, soit 33,3 % des cas, la transmission de l'affection se fait sur le mode dominant. Dans 9/31 familles (29 % des cas), représentant 11/45 cas, soit 24,4 % des cas, la transmission se fait

sur le mode récessif autosomique. Il n'y a aucun cas de consanguinité connu.

b)- Age de début et de décès.

La distribution des âges est un peu différente dans les deux affections.

L'âge de début n'excède 15 ans que dans 1/61 cas de néphronophtise (1,6 % des cas), alors que, dans la maladie kystique médullaire, l'âge de début est supérieur à 15 ans dans 16/26 cas (soit 61,5 % des cas). La néphronophtise apparaît être une maladie de l'enfant (âge moyen de début = 4 ans 11 mois) et la maladie kystique médullaire une maladie de l'adulte (âge moyen de début : 20 ans).

L'âge de la mort est en moyenne de 10 ans 1 mois dans la néphronophtise, alors qu'il est de 24 ans 3 mois dans la maladie kystique médullaire.

En fait, il existe une certaine intrication des âges de début et de décès, puisque les âges extrêmes de début et de décès dans la néphronophtise sont de 6 mois/ 19 ans et 4 ans / 27 ans, alors qu'ils sont de 5 ans / 50 ans et de 6 ans / 51 ans dans la maladie kystique médullaire. De plus, certains auteurs ont décrit des néphronophtises survenant chez l'adulte (36-66-67).

c)- Pronostic.

La survie moyenne entre les premiers signes et le décès est plus courte dans la maladie kystique cellulaire (3 ans 7 mois) que dans la néphronophtise (6 ans 1 mois).

d)- Symptomatologie.

- La polyurodipsie est révélatrice dans 69,1 % des cas de néphronophtise, alors qu'elle ne l'est que dans 38,8 % des cas de maladie kystique médullaire. A l'inverse, l'anémie est plus souvent révélatrice

dans la maladie kystique médullaire (58,3 % des cas) que dans la néphronophtise (36,7 % des cas).

- L'intervalle qui sépare la date d'apparition du syndrome tubulaire distal isolé et celle de la survenue de l'insuffisance rénale globale est beaucoup plus important et plus net dans la néphronophtise. Ainsi, le trouble de la concentration des urines évolue en dehors de toute insuffisance rénale pendant plus de 2 ans dans 81 % des cas de néphronophtise, contre 45,4 % des cas de maladie kystique médullaire.

- Le syndrome de perte de sel est beaucoup plus fréquent dans la maladie kystique médullaire (28,8 % des cas) que dans la néphronophtise (4,3 % des cas).

c)- Anatomo-pathologie.

Les différences essentielles tiennent à l'existence ou non de kystes. Leur absence ne pouvant être affirmée que sur des reins entiers, nous avons comparé les études anatomiques macroscopiques faites dans les deux affections. Des macrokystes existent dans 100 % des cas de maladie kystique médullaire contre 50 % des cas de néphronophtise.

Dans le détail des descriptions, quelques différences apparaissent encore. Dans la maladie kystique médullaire, les kystes sont beaucoup plus nombreux, leur localisation est surtout médullaire et ils semblent se développer aux dépens des tubes collecteurs. Alors qu'ils sont moins nombreux, plus uniformément répartis dans le cortex et la médullaire, et se développent aux dépens de l'anse de Henlé, dans la néphronophtise.

3)- En fait, les différences peuvent n'être qu'apparentes.

- Du fait du caractère héréditaire habituellement retenu comme indispensable au diagnostic, certains cas sporadiques n'ont pas été inclus dans la

néphronophtise et ont été considérés comme des pyélonéphrites chroniques. Si de tels cas avaient été rapportés plus souvent, l'incidence familiale de la néphronophtise se rapprocherait de celle de la maladie kystique médullaire.

- Le terme de juvénile qui s'attache à celui de néphronophtise a sans doute fait écarter aussi de ce cadre des affections similaires survenant chez l'adulte. Ainsi, un cas de NUSSBAUM cité par AXELSSON (4), survenant chez une femme de 37 ans, décédée à 37 ans dans un tableau de néphrite avec perte de sel sans hypertension, sans infection urinaire et dont le père et le frère étaient décédés d'affections rénales, avait des petits reins dont les lésions ont été interprétées comme une pyélonéphrite chronique, mais qui sont en fait compatibles avec le diagnostic de néphronophtise. Dans certaines familles enfin, la néphronophtise a pu être décrite chez des enfants et des adultes (36-67). L'exclusivité juvénile de la néphronophtise n'est donc peut-être qu'apparente.

- L'existence de macrokystes paraissant indispensable pour affirmer le diagnostic de maladie kystique médullaire, de nombreux cas de cette affection auraient pu être considérés comme des pyélonéphrites chroniques, si ces kystes n'y avaient pas été observés sur la pièce autopsique. Ainsi, dans le cas rapporté par FAIGEL (26), le diagnostic initial, porté d'après l'étude d'un fragment prélevé par biopsie rénale chirurgicale, est celui de pyélonéphrite chronique. L'examen nécropsique a seul révélé l'existence de macrokystes, secondairement.

Dans la famille rapportée par GOLDMAN (37), certains membres ont des kystes assez importants pour justifier le diagnostic de maladie kystique médullaire ; mais chez d'autres membres, il n'y a que des microkystes sur les fragments prélevés par biopsie rénale, alors que les faits cliniques et les autres éléments histologiques sont semblables. Enfin, dans de nombreux cas de la littérature, la distinction entre micro et macrokyste est difficile à faire (67). La transition entre petits et gros kystes évoque un

processus similaire, si bien que la distinction faite sur le seul critère de la présence de macrokystes peu peut sembler artificielle.

- La différence de localisation des kystes est difficile à affirmer. Les différentes localisations des kystes dans la néphronophtise peuvent être retrouvées dans la maladie kystique médullaire. FETTERMAN (communication personnelle - 46), après microdissection des néphrons d'un cas de chaque affection, ne trouve aucune différence. STRAUSS (101) a pu comparer les coupes histologiques des cas d'IVEMARK (50) et celles des cas qu'il avait publiés précédemment. L'aspect est identique dans tous ces cas.

- Il est possible que l'affection soit anatomiquement plus avancée chez l'adulte. Si la maladie évolue lentement, l'hypertrophie peut atteindre plus de néphrons, et à un stade avancé ces néphrons hypertrophiés sont obturés par le processus de rétraction et des kystes se développent. Chez le jeune enfant, la maladie évolue plus rapidement, si bien que la plupart des néphrons sont touchés simultanément. Ceci pourrait expliquer la plus grande fréquence des kystes chez l'adulte (4).

- Bien que ces différences soient discutables, certains auteurs pensent qu'il est prématuré d'affirmer l'identité des deux affections, malgré de nombreuses ressemblances (26-46).

- Même ceux qui pensent qu'il s'agit d'un même syndrome n'écartent pas la possibilité d'histologies différentes dans les deux affections (67). Si des erreurs congénitales du métabolisme sont en cause, entraînant des anomalies fonctionnelles et des altérations anatomiques progressives secondaires, il n'est pas surprenant que les tableaux réalisés soient très semblables. En effet, il est bien connu qu'en matière de pathologie rénale des agressions différentes peuvent aboutir à des faits pathologiques semblables (27).

L'erreur métabolique peut être généralisée et

affecter d'autres organes, comme les yeux. Cependant, dans un cas de HERDMAN (46), le rein transplanté étudié histologiquement 2 ans après la transplantation est normal. Il semble donc raisonnable de penser que les lésions rénales sont dues à un défaut métabolique spécifiquement rénal. Ainsi, si les étiologies sont variables, il est possible que plusieurs maladies soient ainsi décrites sous le même vocable. L'affection touchant l'adulte peut être différente de celle qui touche l'enfant, celle qui se transmet sur le mode récessif être différente de celle transmise sur le mode dominant, celle où l'on observe des kystes macroscopiques différente de celle où l'on observe des microkystes (67).

En conclusion : de nombreuses inconnues persistent et il semble prématuré de prendre une position définitive. Les auteurs qui suggèrent qu'il s'agit de deux affections identiques ne nient pas la possibilité d'étiologies variables.

C I N Q U I E M E P A R T I E

LES AUTRES CAUSES

DE NEPHRITE TUBULO-INTERSTITIELLE CHRONIQUE

Nous avons résumé sur le Tableau N° 19 les principales causes connues de néphrite tubulo-interstitielle chronique. Nous en avons exclu les néphropathies glomérulaires et vasculaires.

TABLEAU N° 19

MALADIES		SYMPTOMATOLOGIE	ETIOLOGIE
PYELONEPHRITES BACTERIENNES		- Signes infectieux - Troubles mictionnels - Pyurie, hyperleucocyturie, bactiurie - Signes tubulaires distaux précédant l'insuf. rénale globale - Signes radiologiques : hypotonie des voies excrétrices, calices en "fleur fanée", atrophie rénale asymétrique + signes propres à chaque étiologie avec ou non dilatation des voies excrétrices - Néphrite tubulo-interstitielle en foyer	• Primitives • Secondaires à : - malformations rénales (dysplasie) - Uropathies - Lithiases et leurs causes - obstacles extrinsèques
MALFORMATIONS RENALES	Hypoplasies et dysplasies - Hypoplasie simple - Dysplasie - Hypoplasie segmentaire - Hypoplasie oligonéphronique	- Début très précoce - Signes glomérulaires précoces - Association fréquente à une uropathie et d'autres malformations - Hypertension artérielle - Signes radiologiques évocateurs : très petits reins avec calices minces et bassinet - Signes histologiques évocateurs variables suivant les types : structures dysembryoplasiques, atteinte artériolaire, rareté et hypertrophie des glomérules.	Congénitales non familiales
	Polykystoses	Cf. Tableau N°	

TUBULOPATHIES CONGENITALES	Acidose rénale primitive	- Acidose hyperchlorémique très importante et précoce - Hypercalciurie, hypokaliémie - Néphrocalcinose radiologique et histologique	Congénitale
	Hypercalcémie idiopathique	- Nanisme avec signes osseux importants - Pas d'atteinte des fonctions rénales en dehors du trouble de la concentration des urines et de l'albuminurie - Lithiase	Congénitale ?
	Pseudo-hypo-minéralo-corticismes	- Début néonatal - Déplétion sodée avec hyperkaliémie - Autres fonctions rénales normales - Evolution régressive	Héréditaire ? Récessif lié au sexe
	Hypokaliémie chronique idiopathique	- Début souvent précoce - Hypokaliémie avec hyperkaliurie - Hyponatrémie, alcalose hypochlorémique - Fonctions glomérulaires normales	Héréditaire Récessif Autosomique
	Syndrome de Lowe	- Arriération mentale avec troubles oculaires (cataracte, glaucome, cécité) - Diabète gluco-phospho-aminé, acidose hyperchlorémique - Lésions de néphrite tubulo-interstitielle en îlots - Néphrocalcinose	Héréditaire Récessif lié au sexe
MALADIES METABOLIQUES	Cystinose	- Début précoce - Syndrome de Toni-Debré-Fanconi secondaire - Cristaux de cystine dans la conjonctive, la cornée, les reins, la moelle	Héréditaire Récessif autoso-mique
	Oxalose	- Acidose hyperchlorémique - Néphrocalcinose, lithiase - Hyperoxalurie, cristaux d'oxalate dans la moelle osseuse, le rein	Héréditaire Récessif autoso-mique

MALADIES METABOLIQUES	Hyperuricémies	Maladie de Lesch-Nyhan	- Débilité avec troubles neurologiques (automutilation, athétose) - Hyperuricémie avec hyperuraturie	Héréditaire récessif lié au sexe
		Goutte	- Signes articulaires - Lithiase aiguë - Hyperuricémie avec hyperuraturie - Cristaux d'acide urique dans les reins	
	Hypercalcémies		- Hypercalcémie avec hypercalciurie - Néphrocalcinose radiologique et anatomique - Lithiase - Signes propres à chaque étiologie - Régression des signes rénaux après traitement de la cause	Hyperparathyroïdie Tumeurs malignes Hémopathies Hypophosphatasie Dysostose métaphys. Intoxication vit. D Hypercalcémie idiopathique Hypothyroïdie
	Maladie de Wilson		- Troubles neurologiques - Cirrhose - Signes oculaires, baisse de la céruloplasmine	Héréditaire récessif autosomique
	Galactosémie		- Gros foie cirrhotique - Cataracte - Débilité - Syndrome de Toni-Debré-Fanconi	Héréditaire récessif autosomique
Néphropathies toxiques			- Commémoratif - Episode initial d'insuffisance rénale aiguë fréquent - Anémie - Hématurie - Nécrose papillaire	Analgésiques Antibiotiques Sulfamides Métaux lourds

S I X I E M E P A R T I E

ETUDE GLOBALE DE NOS SIX OBSERVATIONS

A- PRINCIPAUX ELEMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES.

B- ETUDE SYNTHETIQUE.

A- PRINCIPAUX ELEMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES.

Ce chapitre comprend l'étude :

1- familiale ;

2- des antécédents ;

3- de l'âge de début ;

4- des symptômes révélateurs ;

5- de la symptomatologie clinique et biologique à la phase d'insuffisance rénale dissociée (signes tubulaires prédominants) ;

6- de la symptomatologie clinique et biologique à la phase d'insuffisance rénale globale ;

7- de la synthèse des éléments cliniques et biologiques ;

8- des données radiologiques ;

9- de l'évolution ;

10- de l'anatomo-pathologie ;

11- de l'enquête étiologique.

o o

1)- L'ETUDE FAMILIALE.

- Nous avons pu observer 6 enfants de moins de 15 ans, dont 4 garçons et 2 filles, appartenant à 6 familles différentes.

- L'enquête génétique a permis d'affirmer l'absense de caractère héréditaire de la néphropathie

dans nos 6 cas. Ce fait fondamental mérite quelques remarques.

Dans l'observation N° 1, nous avons la notion d'une léthalité infantile élevée chez les ascendants paternels. On sait notamment que l'un de ces enfants est décédé à 14 ans, alors qu'il était atteint d'un nanisme notable. Aucun renseignement précis n'a pu être obtenu à propos de l'état rénal de ces enfants. C'est pourquoi nous n'avons pas retenu le caractère familial dans cette observation. On ne peut qu'émettre un doute, d'autant qu'il s'agit d'un enfant unique.

Dans les observations N° 2-3-5-6, le caractère limité de la fratrie constitue un obstacle majeur dans l'étude génétique. Par contre, dans l'observation N°4, l'atteinte d'un enfant sur 8 constitue une forte présomption pour éliminer un caractère héréditaire. Mais dans ce cas comme dans les autres, nous n'avons pas examiné personnellement les membres de la famille.

- Aucune consanguinité n'a été retrouvée dans les familles étudiées et les parents sont apparemment indemnes.

- L'âge de la mère au moment de la naissance de ces enfants est de 27 ans (N° 1), 23 ans (N° 2), 29 ans (N° 3), 29 ans (N° 4), 44 ans (N° 6). Il n'est pas précisé dans l'observation N° 5.

Nous n'avons aucune notion d'avortements antérieurs.

Dans l'observation N° 4, un enfant du sexe masculin est décédé à la naissance, et dans l'observation N° 1, un enfant est décédé de détresse respiratoire néonatale à 19 h.

Dans l'observation N° 3, la mère a été en contact avec des enfants rubéoleux au deuxième mois de la grossesse, mais elle n'a eu aucune éruption.

Dans les 5 autres observations, aucun incident n'est à signaler pendant la grossesse. Aucune mère n'a absorbé de substance toxique ou médicamenteuse durant celle-ci, à notre connaissance.

2)- ANTECEDENTS.

- Parmi nos 6 cas, 2 enfants sont nés prématurés (Obs. 1, 4), avec un poids de naissance inférieur à 2.300 g.

Les autres enfants sont nés à terme avec un poids de naissance normal.

- Une débilité modérée avec QD à 60 environ a été notée dans 3O observations (N° 1-4-5). L'étiologie n'a pu en être précisée. Deux de ces cas concernent les deux enfants nés prématurés. L'absence de toute notion de souffrance cérébrale néonatale n'a pas permis, malgré tout, de retenir cet éventuel facteur étiologique. Un de ces enfants (Obs. N° 5) a fait une crise convulsive hyperpyrétique isolée, en dehors de toute insiffisance rénale terminale.

- Aucune malformation associée n'est signalée.

3)- AGE DE DEBUT.

- L'âge de début présumé ou réel s'est fait à: 6 mois (Obs. 1), 1 an 10/12 (Obs. 2), 8 mois (Obs. 3), 1 mois ou peut-être entre 1 an et 2 ans (Obs. 4), 2 mois (Obs. 5), 1 an $\frac{1}{2}$ (Obs. 6).

- Ce début a donc été précoce dans tous les cas, puisqu'il concerne toujours des nourrissons de moins de 2 ans. L'âge moyen du début est de 8 mois.

- La notion d'intervalle libre de plus de 6 mois entre la naissance et l'apparition des premiers signes cliniques a été retrouvée dans 4 observations (N° 1-2-3-6). Mais il est évident que cette notion d'intervalle libre est ici très relative.

- Chez 2 enfants (Obs. 4-5), le début a été très précoce. Il est peut-être même néonatal dans l'observation N° 5. Il plane un doute à propos de la date exacte du début de la néphropathie dans l'observation N° 4. Il y existe autant d'arguments pour penser qu'elle se situe dans la période néonatale ou vers l'âge de 2 ans.

4)- LES SYMPTÔMES REVELATEURS
sont assez polymorphes.

- La polyurodipsie a été révélatrice avec certitude dans 1 cas/6 (Obs. 1), où elle s'associe à des troubles digestifs.

- Dans les autres cas, les premiers signes ont été :

. une albuminurie dans l'observation n° 2,

. une cassure de la courbe pondéro-staturale avec rachitisme, anémie, anorexie, dans l'observation n° 3,

. une infection urinaire, une déshydratation aiguë à l'occasion de troubles digestifs, une hypotrophie dans l'observation n° 4,

. des troubles digestifs, un retard pondéro-statural et une insuffisance rénale globale d'allure aiguë dans l'observation n° 5,

. une déshydratation aiguë suivie d'insuffisance rénale aiguë dans l'observation n° 6.

- Parmi ces signes révélateurs, on retrouve donc :

. un retard pondéro-statural dans 3 cas/6 (Obs. 3-4-5) ;

. des troubles digestifs dans 4 cas/6 (Obs. 1-3-4-5) ;

. un rachitisme dans 1 cas/6 (Obs. 3) ;

. une insuffisance rénale globale d'allure aiguë dans 2 cas /6 (Obs. 5-6) ;

. une anémie dans 1 cas/6 (Obs. 3) ;

. une albuminurie dans 1 cas/6 (Obs. 2).

L'association la plus fréquemment retrouvée a été celle d'un retard pondéro-statural à des troubles digestifs : 3 cas/6 (Obs. 3-4-5).

5)- SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE A LA PHASE D'INSUFFISANCE RENALE DISSOCIEE (Signes tubulaires distaux prédominants)

- Etant donné la variabilité de l'allure évolutive et des stades évolutifs que nous avons pu observer personnellement, dans chacun de ces cas, nous avons été amené à classer nos constatations dans plusieurs rubriques.

- Ainsi, dans les observations N° 1 et N° 3, l'exploration en milieu hospitalier n'a été faite que lors de l'insuffisance rénale terminale. Une partie de la symptomatologie clinique ayant précédé cette phase nous est toutefois connue, nous l'inclurons donc dans cette rubrique. Les données biologiques seront, par contre, étudiées à propos de la séméiologie tardive.

- Dans deux autres cas (N° 5-6), après une période d'observation initiale qui comportait tous les éléments d'une insuffisance rénale globale aiguë, la symptomatologie s'est secondairement décantée au profit de signes tubulaires prédominants. Cette seconde phase uniquement fait ici l'objet de notre propos.

- Dans les observations N° 2 et N° 4, nous avons pu observer personnellement les signes rénaux initiaux à nette prédominance tubulaire distale.

a)- Clinique.

- Un syndrome polyuro-polydipsique net est retrouvé dans 5 cas/6 (Obs. 1-2-4-5-6). Il a joué un rôle dans l'étiologie de certains épisodes de déshydratation aiguë, d'accès fébriles inexpliqués, de troubles digestifs avec anorexie et vomissements que l'on a pu observer chez ces enfants. Lorsqu'elles ont été effectuées, les épreuves à la post-hypophyse ou de restriction hydrique ne l'ont pas modifié.

Il n'a jamais évolué de façon isolée. Dans quatre cas (Obs. 1-2-4-5), il s'est associé à d'autres

signes tubulaires distaux, alors que les fonctions glomérulaires sont normales ou peu modifiées. Dans l'observation n° 6, ce syndrome polyurodipsique a évolué parallèlement à d'autres signes d'atteinte rénale et notamment des stigmates d'atteinte glomérulaire nette, bien qu'au second plan par rapport à la symptomatologie tubulaire distale.

- L'anémie est discrète ou nulle pour la période envisagée, dans tous les cas.

- Un retard pondéro-statural s'est installé précocement dans 5 cas/6 (Obs. 1-3-4-5-6). Il s'agit d'un nanisme, avec taille inférieure à la deuxième déviation standard, dans 3 cas/6 (Obs. 1 (- 5 DS), 4 (- 4 DS), 5 (- 3 DS). Chez les deux autres enfants, une cassure nette de la courbe staturale (- 1 DS) a pu être enregistrée au début de la maladie (Obs. 3-6).

- Mes 3 cas avec nanisme ont un retard de l'âge osseux. L'âge osseux y est intermédiaire entre l'âge statural et l'âge réel.

- Les autres anomalies du squelette ont été retrouvées aussi dans les trois cas avec nanisme :

. rachitisme, ostéodystrophie majeure, hyperparathyroïdienne, ostéoporose dans l'observation n°1;

. rachitisme, ostéoporose et ostéodystrophie, ces deux dernières anomalies y apparaissant secondairement (8 ans après le début, 5 ans avant le décès), dans l'observation n° 4 ;

. discrète ostéoporose et rachitisme dans l'observation n° 5.

On trouve donc un rachitisme et une ostéoporose dans 3 cas/6, une ostéodystrophie dans 2 cas/6.

- La tension artérielle est normale dans 3 cas/6 (Obs. 2-4-5).

Une hypertension artérielle a été notée dans 3 cas/6.

Dans 2 cas (Obs. 1-3), elle fait partie du

tableau d'insuffisance rénale terminale. L'état tensionnel antérieur de ces enfants n'est pas connu. Dans l'observation n° 6, elle est présente dès le début de la maladie, mais y est modeste (maxima à 12 à 1 an).

- Des crises convulsives sont signalées dans 1 cas/6 à ce stade de la maladie (Obs. n° 5). Il s'agit d'une crise convulsive isolée hyperpyrétique.

- Les autres renseignements cliniques sont d'ordre négatif. Nous n'avons pas trouvé d'oedème, de gros reins palpables, de troubles mictionnels, d'anomalie des organes génitaux externes, de globe vésical.

b)- La biologie

a pu être étudiée à cette phase de la maladie dans 4 cas/6 (Obs. 2-4-5-6). Elle témoigne essentiellement du dysfonctionnement tubulaire distal.

- La baisse du pouvoir de concentration, comme la polyurodipsie dont elle est la conséquence, est l'un des principaux symptômes rencontrés avant l'insuffisance rénale globale confirmée, dans ces 4 cas.

Les densités maxima des urines après restriction hydrique sont les suivantes : 1.013 (Obs. 2), 1.010 (Obs. 4), 1.010 (Obs. 5), 1.007 (Obs. 6). Ce trouble ne s'accompagne pas, à cette phase de début, de trouble de la dilution dans 3 cas/4 (Obs. 2-4-5). Dans l'observation n° 6, qui constitue d'ailleurs un cas intermédiaire, la dilution est défectueuse (densité 1.004).

- Trouble de l'excrétion des ions H^+.

Une acidose métabolique confirmée et permanente, d'origine rénale, existe dès les premières constatations biologiques dans 2 cas/4 (Obs. 5-6). Elle est importante dans l'observation n° 6, nécessitant un apport permanent de base tampon. Elle est plus modeste dans l'observation n° 5, mais une épreuve d'acidification a dû y être interrompue du fait de

la chute brutale du pH sanguin en-dessous de 7,1.

Une acidose métabolique hyperchlorémique avec défaut d'acidification des urines, trouble net de l'ammoniogenèse, apparaît secondairement 8 ans après le début, mais plusieurs années avant l'insuffisance rénale globale confirmée dans l'observation n° 4.

La fonction d'excrétion des ions H^+ étudiée par une épreuve d'acidification est normale dans l'observation n° 2.

Au total : un trouble de l'acidification des urines a été retrouvé dans 3 cas/4 avant la survenue de l'insuffisance rénale globale confirmée.

- Un syndrome de perte rénale de sodium est noté de façon permanente dans 1 cas/4 (Obs. 5).

- L'excrétion de la PSP, étudiée dans 2 cas/4 (Obs. 5-4), est peu perturbée dans l'observation n° 4, fortement diminuée dans l'observation n° 5.

- Les autres renseignements biologiques apparaissent nettement au second plan.

. Il n'y a pas de méliturie, d'hyperamino-aciduric ou de fuite potassique rénale.

. La phosphaturie est un peu augmentée dans 2 cas (Obs. 4-5), mais cette notion ne s'appuie que sur quelques dosages, ce qui la rend discutable. Elle est souvent normale dans les deux autres cas (Obs. 2-6).

. La phosphorémie est toujours normale.

. La calciurie est basse de façon transitoire dans 1 cas/4 (Obs. 4), normale dans les autres cas.

. La calcémie est toujours normale ou basse.

. Le sodium plasmatique est normal ou un peu élevé, témoignant alors d'une déshydratation.

. Le potassium plasmatique est normal dans 3 cas/4 (Obs. 4-5-6). Dans l'observation n° 2, une hypokaliémie a été remarquée après 5 ans d'évolution.

. L'azotémie est un peu élevée (entre 0,5 g/l et 1 g/l) dans 3 cas/4 (Obs. 4-5-6), normale dans 1 cas/4 (Obs. 2).

. La clearance glomérulaire est normale ou peu diminuée dans 3 cas/4 (Obs. 2-4-5). Elle est diminuée dans l'observation n° 6.

. Une protéinurie minime ($<$ 1 g/24 h.), permanente ou intermittente, est notée dans ces quatre cas.

. Aucune perturbation protidique plasmatique, en dehors des périodes de déshydratation, n'est remarquée.

. L'étude du sédiment urinaire a toujours été normale dans 3 cas/4 (2-5-6). Les urocultures y ont toujours été négatives, aucune leucocyturie ou hématurie pathologique n'y a été dépistée par les comptes d'Addis. Nous avons personnellement fait les mêmes constatations dans l'observation n° 4, mais nous y avons la notion de possibles infections urinaires dans la période qui a précédé nos propres recherches.

- En conclusion, malgré le caractère assez disparate dans le détail de ces observations, nous pouvons globalement considérer que, dans trois d'entre elles (Obs. 2-4-5), nous avons relevé des signes tubulaires distaux dominés par un trouvle de concentration des urines et s'associant ou non à un trouble de l'acidification ou à un syndrome de perte rénale de sodium. Ce syndrome tubulaire distal y est pratiquement isolé, puisqu'il n'y a pas d'élément évoquant une atteinte tubulaire proximale et que les fonctions glomérulaires y sont relativement correctes. L'observation n° 6 doit, par contre, être isolée du fait du caractère indiscutable de l'atteinte des fonctions glomérulaires, même si celle-ci apparaît être au second plan par rapport au syndrome tubulaire distal.

6)- SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE au stade d'insuffisance rénale globale.

Elle a pu être observée dans deux circonstances différentes :

- dans un premier groupe (Obs. 5-6), elle fait partie d'une symptomatologie initiale d'allure aiguë, qui a secondairement régressé ;

- dans un second groupe (Obs. 1-3-4), elle est le stigmate d'une insuffisance rénale terminale.

- Nous n'avons pas observé ce stade dans l'observation n° 2.

I/- Symptomatologie de l'insuffisance rénale aiguë (Obs. 5-6)

a)- Clinique.

- La diurèse est peu modifiée. Il n'y a jamais eu d'oligurie ou d'anurie. Le syndrome polyurique est modeste sinon inexistant, à ce stade.

- L'anémie : Discrète dans l'observation N°5, elle est importante dans l'observation N° 6 où elle a nécessité plusieurs transfusions. Elle y est du type normochrome, normosidérémique, sans signe d'hémolyse, sans dystrophie érythrocytaire, sans autres anomalies hématologiques qu'une hyperleucocytose et s'accompagne d'une diminution de la régénération médullaire.

- La tension artérielle est normale dans l'observation n° 5, un peu augmentée dans l'observation n° 6. Le caractère modeste de cette hypertension artérielle est soulignée par l'absence de retentissement viscéral, et l'absence de recours aux hypotenseurs.

- Des troubles de l'hydratation à type de déshydratation aiguë ont été observés à la phase initiale et au cours de l'évolution immédiate dans l'obser-

vation n° 6. Ils ont été discrets dans l'observation n° 5.

- Des troubles digestifs, avec anorexie, vomissements existent dans les deux cas.

- Deux crises convulsives, dont l'une par hypocalcémie lors de la réduction de l'acidose et l'autre inaugurale, ont été remarquées dans l'observation n°6.

b)- Biologie.

Cette phase comporte les stigmates habituels d'une insuffisance rénale aiguë.

- Hyperazotémie dépassant 1,5 g/l et atteignant même 3 g/l, alors que la concentration uréique urinaire reste faible.

- Hyperuricémie à plus de 70 mg/l avec hypouraturie.

- Phosphorémie augmentée dans un cas (Obs. 6), normale dans l'autre (Obs. 5).

- Calcémie très diminuée dans un cas (Obs. 6), normale dans l'autre (Obs. 5).

- Acidose métabolique hyperchlorémique avec chute du pH sanguin dans les deux cas.

- Hyperkaliémie dans les deux cas, modeste dans l'un (Obs. 5), menaçante dans l'autre (Obs.6), avec grosses perturbations électrocardiographiques.

- Modifications modestes de la natrémie dans les deux cas, que ce soit dans le sens hyponatrémique (Obs. 6) ou dans le sens hypernatrémique (Obs.5).

- Les anomalies urinaires sont discrètes. Elles comportent dans les deux cas une albuminurie inférieure à 1 g/24 h. et un sédiment urinaire normal. Il existe une discrète augmentation passagère des hématies/minute (10.725) dans l'observation n°5, alors que les comptes d'Addis restent normaux dans l'observation n° 6. Dans les deux cas, il n'y a pas de cylindrurie, de leucocyturie anormale, de bactiu-

rie ; la calciurie est diminuée ; la natriurie et la kaliurie sont dans les limites de la normale.

- Les épreuves fonctionnelles effectuées dans les semaines qui ont suivi cet épisode aigu sont perturbées.

- L'épreuve de Volhard objective dans les deux cas une isosthénurie, puisque la densité maximum des urines lors de la restriction hydrique n'atteint que 1.008 et 1.007 et que la densité minimum en phase de dilution est à 1.004 dans les deux cas.

- La chute de la clearance de la créatinine endogène témoigne dans les deux cas de la diminution de la filtration glomérulaire.

c)- Evolution.

Tous les éléments de cette insuffisance rénale aiguë ont eu tendance à régresser secondairement. Ils ont été relativement peu préoccupants dans l'observation n° 5, alors que les désordres ont été importants dans l'observation n° 6.

Mais dans les deux cas, aucun effondrement de la diurèse n'a été observé et les techniques d'épuration extra-rénale n'ont pas été nécessaires.

L'évolution à long terme a été nettement régressive dans l'observation n° 5, alors que des séquelles importantes, comportant des stigmates d'insuffisance de la fonction glomérulaire, sont notées dans l'observation n° 6. Mais le recul par rapport à cet épisode aigu y est encore insuffisant.

II/- Symptomatologie de l'insuffisance rénale globale chronique (Obs. 1-3-4) (*)

a)- Clinique.

- Le syndrome polyurodipsique a tendance à

(*) L'observation nº 6 constitue un cas intermédiaire qui aurait pu trouver sa place dans cette rubrique.

s'estomper. Dans l'observation n° 1, il disparaît lors de cette phase ; dans l'observation n° 3, il n'existe pas ; dans l'observation n° 4, il ne disparaît que dans la période immédiatement terminale.

- Une hypertension artérielle terminale existe dans 2 cas/3 (obs. 1-3). Elle s'accompagne d'hypertrophie cardiaque à prédominance gauche électrique et radiologique. Elle n'a pas de retentissement ophtalmologique.

- Une anémie normochrome est notée dans 3 cas /3. Modeste dans l'un (obs. 1), elle est importante dans les autres (Obs. 3-4).

- Des crises convulsives terminales n'apparaissent que dans l'observation n° 4.

- Des troubles de l'hydratation, à type de déshydratation aiguë, font partie du tableau terminal 3 fois/3.

- Les troubles du développement pondéro-statural et du squelette sont, eux, cités précédemment. Ils ont toutefois tendance à se majorer lors de la survenue de l'insuffisance rénale globale (Obs. 4).

b)- Biologie.

Les anomalies notées dans ces 3 cas sont les témoins habituels de l'insuffisance rénale globale.

- Hyperazotémie entre 1 et 3 g/l avec effondrement de la concentration uréique urinaire.

- Acidose métabolique grave avec chute du pH sanguin et pH urinaire alcalin.

- Hypochlorémie terminale, précédée d'une hyperchlorémie.

- Troubles variables de la natrémie suivant l'état d'hydratation et la réanimation employée. Les états d'hypo et d'hypernatrémie sont constatés alternativement dans les trois cas, notamment dans la période terminale.

- Hyperkaliémie dans 1 cas/3 (Obs. 3).

- Hypocalcémie dans 1 cas/3 (Obs. 3).

- Hyperphosphorémie dans 2 cas/2 (Obs. 1-3).

- Perte rénale de sodium dans 1 cas/3 (Obs. 1).

- Albuminurie permanente mais modérée dans 3 cas/3, sans modification de l'équilibre protéique plasmatique.

- Calciurie basse dans 1 cas/2 (Obs. 3).

- Phosphaturie augmentée dans 1 cas/ 2 (Obs.1).

Les autres données sont négatives :

- Absence de diabète gluco-aminé.

- Absence d'anomalie du culot urinaire en dehors de l'infection urinaire secondaire aux manoeuvres urologiques dans l'observation n° 3.

- Absence d'hématurie ou de cylindrurie.

L'étude des clearances glomérulaires montre un effondrement de la filtration glomérulaire dans l'observation n° 1. Elle commence à diminuer 5 ans avant la période terminale dans l'observation n° 4.

7)- ETUDE SYNTHETIQUE des éléments cliniques et biologiques.

- Nous résumons, sur les Tableaux N° 20-21-22, la fréquence des différents symptômes que nous avons rencontrés.

- On peut ainsi constater que la polyurodipsie, le retard pondéro-statural et l'anémie ont été les principaux signes cliniques.

- Biologiquement, le défaut de concentration des urines a été retrouvé dans tous les cas où il a été recherché. Il ne s'accompagne pas d'anomalie de la dilution, lorsque nous avons pu observer nos cas à un stade précédant l'insuffisance rénale globale.

CLINIQUE	Nº OBSERVATIONS	FREQUENCE
Polyurodipsie	1-2-4-5-6	5/6
Polyurodipsie sans signe d'insuffisance rénale globale	1-2-4-5	4/6
Polyurodipsie avant toute insuffisance rénale globale	1-2-4	3/6
Hypertension artérielle terminale	1-3	2/6
Hypertension artérielle plus d'un an avant la période terminale	6	1/6
Anémie	1-3-4-5-6	5/6
Retard pondéro-statural	1-3-4-5-6	5/6
Retard de l'âge osseux	1-4-5	3/6
Ostéodystrophie	1-4	2/6
Rachitisme	1-4-5	3/6
Convulsions terminales	4	1/6
Convulsions plus d'un an avant le décès	5-6	2/6
Débilité	1-5-4	3/6

TABLEAU Nº 20

++++++++++++++++++++++++

	BIOLOGIE	Nº OBSERVATIONS	FREQUENCE
SANG	Hyperazotémie > g/l	1-3-4-5-6	5/6
	Hyperuricémie > 60 mg/l	5-6	2/4
	Acidose avec chute du pH sanguin	1-3-4-5-6	5/6
	Hyperkaliémie > 5,5 mEq/l	3-4-5-6	4/6
	Hypokaliémie < 3 mEq/l	2	1/6
	Hypernatrémie > 150 mEq/l	3-4	2/6
	Hyponatrémie < 130 mEq/l	1-4	2/6
	Hyperchlorémie > 110 mEq/l	3-4-5-6	4/6
	Hypochlorémie < 90 mEq/l	1-3-4	3/6
	Hypocalcémie < 80 mEq/l	3-4-6	3/6
	Hypercalcémie > 110 mEq/l	1	1/6
	Hyperphosphorémie > 60 mg/l	1-3-6	3/6
URINES	Diminution de l'excrétion uréique urinaire	1-3-4-5-6	5/6
	Protéinurie < 1 g/24 h.	2-3-4-5-6	5/6
	Protéinurie > 1 g/24 h.		0/6
	Infection urinaire avant les premiers signes rénaux	4 ?	1/6 ?
	Hématurie macroscopique		0/6
	Hématies/minute > 10.000	5	1/6
	Hyperamino-aciduric		0/6
	Méliturie		0/6
	Cylindrurie		0/6
	Hypercalcémie > 4 mg/kg/24 h.		0/6
	Hypocalcémie < 1 mg/kg/24 h.	3-4-5-6	4/6
	Hyperphosphaturie > 40 mg/kg/24 h.	1-4-5	3/6
	Diabète sodé d'origine rénale	1-3-5	3/6
	Diabète potassique rénal		0/6

TABLEAU Nº 21

****

EPREUVES FONCTIONNELLES RENALES	Nº OBSERVATIONS	FREQUENCE
Défaut de concentration	2-4-5-6	4/4
Défaut de concentration en dehors de l'insuffisance rénale globale	2-4-5 (+ 6 ?)	3/4
Défaut de dilution avant l'insuffisance rénale globale		0/4
Défaut de dilution au stade d'insuffisance rénale globale	4-5-6	3/3
Clearance glomérulaire > 60 ml/min./1,73 m2	2-4-5	3/5
Clearance glomérulaire < 60 ml/min./1,73 m2	1-4-5-6	4/5
Epreuve d'acidification perturbée	4-5	2/2
Perturbation de l'excrétion de la PSP	4-5	2/3

TABLEAU Nº 22

- La protéinurie inférieure à 1 g/24 h. est presque constante.

- Le culot urinaire et l'élimination urinaire par minute des éléments figurés sont normaux lors de la constatation des signes rénaux dans tous les cas, excepté pour l'observation n° 4 où des infections urinaires initiales sont possibles. Dans l'observation n° 3, l'infection urinaire terminale est la conséquence des manoeuvres urologiques.

- Les différentes anomalies biologiques plasmatiques rencontrées témoignent soit de différents stades évolutifs, soit d'accidents intercurrents. Ainsi, l'acidose, l'hypocalcémie, l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie peuvent être plus ou moins transitoires.

L'azotémie est très variable, fonction du stade de l'insuffisance rénale et d'éventuels facteurs surajoutés.

L'étude de la clearance de la créatinine endogène, bien qu'encore sujette à certaines erreurs, nous a permis malgré tout de suivre les différentes étapes de la détérioration de la filtration glomérulaire.

8)- RADIOLOGIE.

a)- Volume des reins.

- Une diminution de la hauteur des ombres rénales calculée suivant les abaques d'Hodson (47) a été notée dans 4 cas/5 (1-3-4-6), sur les radios sans préparation ou après opacification des voies excrétrices.

- Cette diminution de la hauteur rénale est de:

2,2 cm (-1,4 DS) à droite et à gauche par rapport à la hauteur théorique dans 1 obs. n° 1 ;

0,5 cm à droite (-0,3 DS)) par rapport à la hauteur
2 cm à gauche (1,3 DS)) théorique de l'obs. n° 4 ;

0,5 cm (-0,3 DS) à droite et à gauche par rapport à la hauteur théorique dans l'obs. n° 6.

Dans l'observation n° 3, la hauteur des calices n'étant que de 3 cm des deux côtés, alors que la hauteur théorique rénale par rapport à la taille est de 6,6 cm, on peut conclure à l'existence de petits reins symétriques bilatéraux.

- L'existence de petits reins est donc certaine dans 3 cas/5 (1-3-4). La diminution est symétrique dans deux de ces cas (obs. 1-3), elle est asymétrique dans l'autre (obs. 4).

- Dans l'observation n° 6, la diminution de la hauteur rénale prend un relief particulier, malgré son caractère modeste, du fait d'une augmentation initiale (+ 1 cm à droite (+ 0,6 DS), hauteur normale à gauche). On a donc assisté dans ce cas à la constitution d'une atrophie rénale bilatérale.

- Dans 1 cas/5 (obs. 2), la hauteur rénale est augmentéedde façon permanente et symétrique (+1,4 DS). Les contours rénaux y sont réguliers.

b)- Etude des voies excrétrices urinaires.

- Elle a pu être effectuée radiologiquement dans 4 cas/6 (Obs. 2-3-4-5).

Une uropathie obstructive ou malformative a pu ainsi être éliminée de façon formelle dans 3 cas /4 (obs. 2-3-4).

L'absence d'exploration radiologique des voies excrétrices hautes dans l'observation n° 5 et de l'ensemble des voies excrétrices dans les observations n° 1 et 6 doit donc être soulignée.

- Une urographie intra-veineuse a permis de visualiser les voies excrétrices dans 2 cas/6 (obs. 2-4). On y a noté quelques anomalies : une hypotonie des calices droits, c'est-à-dire du côté du rein le moins atrophié dans l'observation n° 4, un aspect rigide et étiré des calices de façon bilatérale et

symétrique dans l'observation n° 2.

- La recherche d'un reflux a été négative dans 3 cas/3 (obs. 2-3-5).

- Les voies excrétrices sont normales à l'urétéropyélographie rétrograde dans l'observation n° 3.

- La cystographie est normale dans 3 cas/3 (obs. 2-3-5).

- La cystoscopie est normale dans 2 cas/2 (obs. 2-3).

- L'uréthrographie est normale dans 2 cas/2 (obs. 2-3).

9)- EVOLUTION.

- La durée de l'observation, l'intervalle entre les premières constatations et le début de la maladie sont très variables.

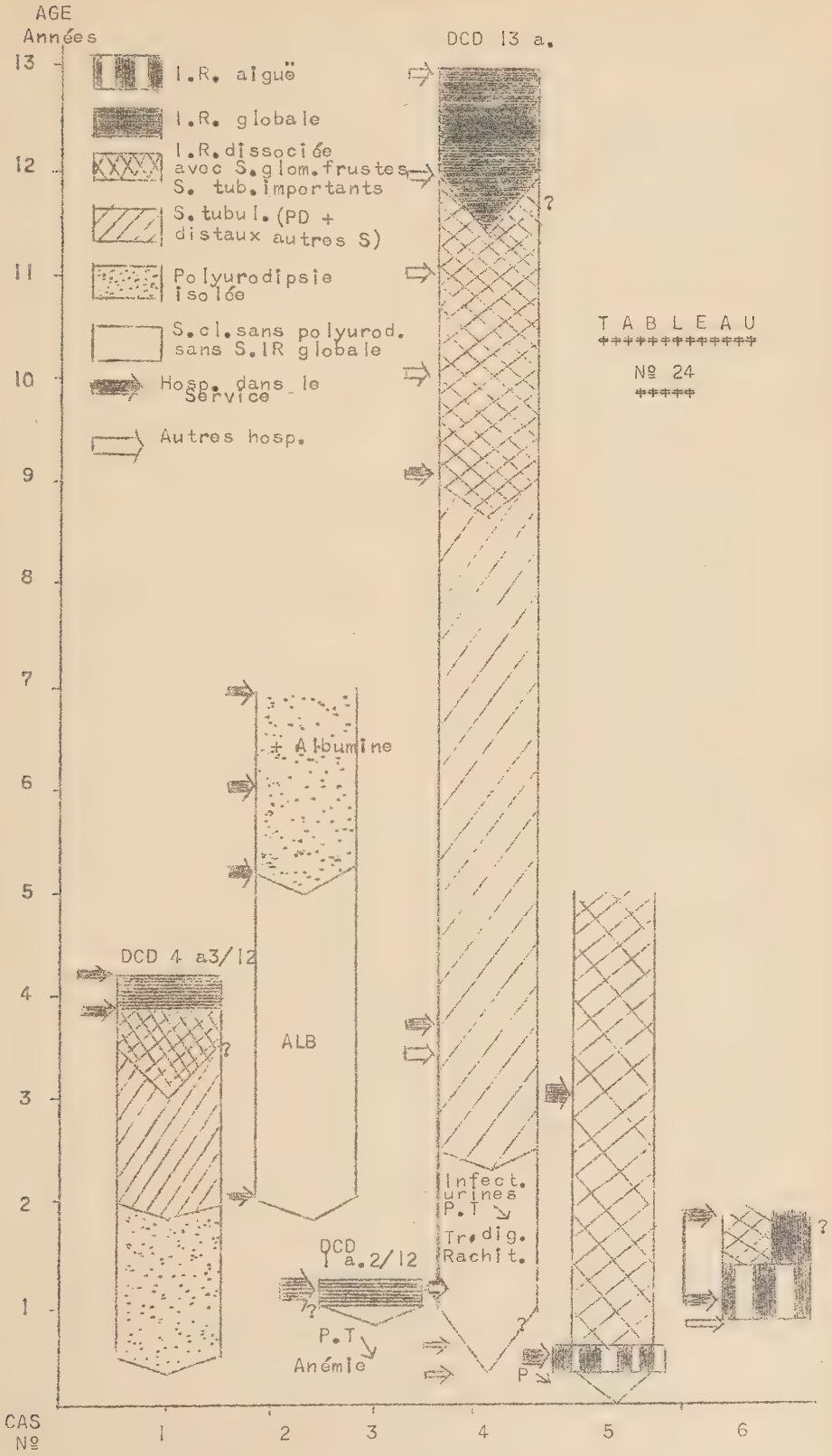
Obs. N°	Durée de l'observation clinique et biologique	Intervalle séparant le début apparent et la 1ère observ.
1	4 mois	3 ans $\frac{1}{2}$
2	5 ans	1 mois
3	3 mois	4 mois
4	13 ans	Quelques jours
5	3 ans $\frac{1}{2}$	1 à 2 mois
6	10 mois	Quelques jours

- Polymorphes, les schémas évolutifs rencontrés sont difficilement comparables. Cette variabilité

TABLEAU N° 23

SCHEMAS EVOLUTIFS

Noms	N° cas	Age début maladie	Age apparition polyurodipsie	Age apparition polyurodipsie + autres S. tubul. distaux	Age apparition S. glom. frustes + S. tub. distaux	Age apparition insuf. rénale permanente globale	Age épisode insuf. rénale aiguë	Signes début maladie avant polyurodipsie	Durée apparente de la maladie	Age dernières constatations cliniques et biologiques	Intensité des derniers troubles observés	Age de la mort
VIC...	1	6/12	6/12	2 a.	?	3a.11/12	/	/	3 a. 7/12	4 a. 1/12	I.R. globale	4 a. 3/12
REG...	2	1 a. 10/12	5 a.	/	/	/	/	Albuminurie	> 5 a. 2/12	7 a.	Alb. + tr.conc. isolé	/
SER...	3	8/12	/	8/12 anémie PT ↘ Poly.D = 0	/	1 a.	/	Anémie P.T. ↘	6/12	1 a. 2/12	I.R. globale	1 a. 2/12
RIC...	4	2/12 à 2 a.?	2 a. 10/12	2 a. 10/12	7 à 8 a.	10 à 12 a.	/	Infect. urin.?? PT ↘	11 à 13 a.	13 a.	I.R. globale	13 a.
BIG...	5	Naiss. à 1/12 ?	2/12	2/12	2/12	/	2/12	P ↘	> 3 a. 2/12	3 a. 5/12	S.T.++++ Tr.conc + ac. sd.gl.+	/
BEL...	6	1 a. 1/12	1 a. 1/12	1 a. 1/12	1 a. 1/12	?	1 a. 1/12	/	> 10/12	1 a. 11/12	S.T.+++ Tr.conc + ac. sd.glo. ++	/



TABLEAU

Nº 24

évolutive originale rompt le caractère apparemment homogène de cet ensemble anatomo-clinique.

- Les repères essentiels qui nous ont permis de dessiner le profil évolutif de chaque cas sont :

. l'âge de début,

. l'âge d'apparition et la durée du syndrome polyurodipsique,

. la durée du syndrome tubulaire distal isolé,

. l'âge de survenue de l'insuffisance rénale globale,

. l'âge du décès.

(Cf. Tableaux N° 23-24).

a)- L'âge de début de la néphropathie est précoce dans tous les cas, survenant chez des nourrissons de moins de deux ans. La notion d'intervalle libre entre la naissance et les premiers signes cliniques y est toute relative. Cet intervalle libre est de 6 mois ou plus dans 4 cas/6 (obs. 1-2-3-6) ; il n'excède un an que dans 2 cas/6 (obs. 2-6).

b)- Le syndrome polyurodipsique ou le simple trouble de la concentration n'a été observé de façon strictement isolée que dans un cas (obs. 1). Chez ce malade, les troubles digestifs et le ralentissement de la courbe pondérale qui les accompagne peuvent être mis sur le compte d'un déséquilibre hydrique permanent.

c)- Le trouble de la concentration a évolué pendant plus de deux ans sans aucune notion d'atteinte des fonctions glomérulaires dans 3 cas/6 (obs. 1-2-4). Il s'associe alors à :

. un nanisme avec ostéodystrophie, des troubles digestifs, des petits reins dans l'observation n° 1 ;

. une albuminurie, une hypokaliémie secondaire et peut-être transitoire, des reins un peu gros, des anomalies calicielles à type de rigidité et d'étirement dans l'observation n° 2 ;

. des troubles digestifs et de l'hydratation

dont il est sans doute la cause, un nanisme avec rachitisme, une albuminurie, des infections urinaires transitoires possibles, des petits reins asymétriques avec légère dilatation calicielle droite, et secondairement un trouble de l'acidification des urines dans l'observation n° 4.

- Dans 2 cas/6, le trouble de la concentration avec polyurodipsie n'a été objectivé qu'après un épisode d'insuffisance rénale d'allure aiguë (obs. 5-6).

Dans l'observation n° 5, il a secondairement évolué avec des fonctions glomérulaires peu atteintes en s'associant à une albuminurie fruste, une légère hyperazotémie, un syndrome de perte de sel et un trouble de l'acidification discrets.

Dans l'observation n° 6, il a évolué parallèlement à une acidose majeure et une insuffisance permanente de la filtration glomérulaire, même si celle-ci apparaît être au second plan.

- Aucun signe tubulaire proximal n'ayant été retrouvé, on peut donc affirmer l'existence, à un moment donné de l'évolution, dans 4 cas/6 (obs. 1-2-4-5), d'un syndrome tubulaire distal isolé et dominé par le trouble de la concentration des urines.

d)- La date de survenue et la symptomatologie de l'atteinte des fonctions glomérulaires sont très variables d'un cas à l'autre.

- L'hyperazotémie permanente et la chute de la clearance de la créatinine endogène en sont les premiers signes, et le terme en est l'insuffisance rénale globale terminale.

- Elle est signalée dans tous les cas, sauf dans l'observation n° 2 où les fonctions glomérulaires sont jusqu'ici normales.

- La date d'apparition des premiers signes d'atteinte glomérulaire fruste ne peut être précisée dans les observations n° 1-3. Dans cette dernière, toute-

fois, on peut affirmer qu'ils sont apparus moins de 4 mois après le début de l'affection. Ils sont notés 8 ans après le début clinique et 5 ans après la constatation du trouble de la concentration dans l'observation n° 4. Dans les observations n° 5 et 6, l'atteinte glomérulaire est notée d'emblée, mineure dans un cas (obs. 5), notable dans l'autre (obs. 6).

- L'insuffisance rénale globale confirmée et permanente est survenue :

. 3 ans ½ après l'apparition du trouble de la concentration, dans l'observation n° 1 ;

. 4 mois après le début clinique, dans l'observation n° 3 ;

. 10 ans environ après le début clinique et 7 ans après l'apparition du trouble de la concentration dans l'observation n° 4 ;

. pratiquement immédiatement après le début clinique dans l'observation n° 6, bien que sur un mode dissocié au profit de l'atteinte tubulaire distale prédominante. Le manque de recul rend ici toute conclusion difficile.

Ce stade évolutif n'a pas été observé dans deux cas (obs. 2-5).

- L'insuffisance rénale globale s'est présentée sur un mode aigu dans 2 cas (obs. 5-6). La signification de cet épisode y est toutefois très différente.

Dans l'observation n° 5, le début réel y est antérieur et sans doute néonatal; la sémiologie en est relativement mineure et l'évolution ultérieure est marquée essentiellement par un syndrome tubulaire distal avec fonctions glomérulaires très peu perturbées. L'insuffisance rénale aiguë observée ici évoque donc l'aggarvation passagère d'une néphropathie à l'occasion de facteurs intercurrents.

Par contre, dans l'observation n° 6, l'insuffisance rénale aiguë, avec sa sémiologie assez riche, semble vraiment inaugurale et les séquelles notées après cet épisode comportent les stigmates d'une atteinte nette de la fonction glomérulaire. Ici, la

constatation de cet épisode s'inscrit donc au profit d'une néphropathie acquise.

e)- Age du décès.

Dans 3 cas/6 (obs. 1-3-4), l'insuffisance rénale a été fatale.

- Le décès est survenu à :

. 4 ans 3/12, c'est-à-dire 3 ans 9 /12 après le début clinique dans l'observation n° 1 ;

. 1 an 2/12, c'est-à-dire 6 mois après le début clinique dans l'observation n° 3 (il faut tenir compte ici de facteurs intercurrents aggravants) ;

. à 13 ans, c'est-à-dire 12 à 13 ans après le début clinique, dans l'observation n° 4.

- Trois enfants (obs. 2-5-6) sont actuellement vivants. Deux d'entre eux mènent une vie sensiblement normale (obs. 2-5).

10)- ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

a)- Généralités.

- Dans toutes ces observations, les lésions du parenchyme rénal sont très comparables, bien que variables dans leur intensité d'un cas à l'autre. Cette unicité lésionnelle constitue l'un des principaux facteurs qui concourent à relier ces différents cas.

- Le matériel étudié est malgré tout hétérogène, puisqu'il s'agit de fragments biopsiques dans 5 cas/6 (obs. 1-2-4-5-6) dont 4 prélevés chirurgicalement (obs. 1-4-5-6), 1 par ponction transcutanée (obs. 2), et de reins d'autopsie dans 2 cas/6 (obs. 1-3).

L'examen post-mortem du rein, dans l'observation n° 1, a révélé des faits comparables à ceux que l'on avait notés sur la biopsie faite 4 mois auparavant.

- L'âge de l'examen anatomique par rapport au début et à la durée de la maladie est très variable (Cf. Tableau 25).

NOMS	Nº CAS	AGE DEBUT MALADIE	AGE DE L'EXAMEN	TYPE EXAMEN	AGE DE LA MORT OU DU DERNIER EXAMEN
VIC...	1	6/12	3 a. 11/12 4 a. 3/12	PBC AUT	Décédé à 4 a. 3/12
REG...	2	1 a. 10/12	5 a. 5/12	PBR	Dernier examen vie normale 7 a.
SER...	3	8/12	1 a. 2/12	AUT	Décédé 1 a. 2/12
RIC...	4	2/12 à 2 a.	8 a. 11/12	PBC	Décédé 13 a.
BIG...	5	N à 1/12	4/12	PBC	Dernier examen vie normale 5 a.
BEL...	6	1 a. 1/12	1 a. 7/12	PBC	Dernier examen 1 a. 11/12 (nécessité régime)

PBC = Ponction-biopsie chirurgicale

PBR = Ponction-biopsie rénale transcutanée

AUT = Autopsie

TABLEAU Nº 25

++++++++++++++++++++++

Dans 3 cas/6 (obs. 3-5-6), l'examen anatomique a été fait quelques mois après le début apparent de la maladie.

Dans 3 cas/6 (obs. 1-2-4), il y a été effectué plusieurs années après.

Dans 2 cas/6 (obs. 1-3), il correspond à la phase terminale de l'affection ; dans 1 cas/6 (obs. 6), il est contemporain de nos dernières constatations ; dans 3 cas/6 (obs. 2-4-5), il les précède de plusieurs années.

Du fait de l'intrication de ces différentes données, il est évident que tout parallélisme anatomo-clinique étroit est sans doute artificiel.

b)- Les renseignements d'ordre macroscopique ont été fournis dans 2 cas/6 (obs. 1-3) par l'autopsie. L'exploration chirurgicale, faite à droite, à l'occasion des ponctions-biopsies, a permis en outre de préciser l'aspect du rein et des voies excrétrices hautes de ce côté dans 4 cas/6 (obs. 1-4-5-6). C'est ainsi que, lors de l'intervention, on a noté 2 fois/4 (obs. 1-5) une diminution de volume des reins et dans les 4 cas un aspect normal des voies excrétrices hautes, à droite.

- Dans les 2 cas post-mortem (obs. 1-3), les reins sont diminués de volume. Leur poids représente :

45 % et 51 % (obs. 1)) du poids normal rénal
79 % et 69 % (obs. 3)) par rapport à la taille.

L'atrophie est bilatérale et grossièrement symétrique.

On ne signale pas de difficultés dans la décapsulation.

La coloration des reins est normale dans l'observation n° 1, pâle dans l'observation n° 3.

A la coupe, le degré d'atrophie respective du parenchyme cortical et médullaire, l'état de la jonction cortico-médullaire n'ont pas été précisés.

De nombreuses petites cavités kystiques de taille assez uniforme, peu profondes, parsèment la

médullaire et la corticale dans un cas (obs. 1). Il n'y a pas de formation kystique macroscopiquement visible dans l'autre.

Les voies excrétrices (calices, bassinet, uretère, vessie) sont macroscopiquement normales dans les deux cas.

c)- L'étude au microscope optique

offre des aspects semblables, mais un peu différents. Deux éléments apparaissent constants : la diffusion de l'atteinte et la prédominance des altérations tubulo-interstitielles.

- Il s'agit en effet de lésions de néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse à tout le parenchyme rénal, avec intrication de zones très atrophiques et de zones moins atrophiques, mais ne respectant complètement auzune zone du parenchyme rénal. Cette constatation vaut pour les fragments prélevés. Les renseignements recueillis ne sont que parcellaires lorsqu'il s'agit de pièces biopsiques.

- Les altérations glomérulaires sont d'importance variable, allant du glomérule en "pain à cacheter" fibro-hyalin au glomérule normal.

Dans un cas (obs. 5), la plupart des glomérules sont normaux. Dans 4 cas (obs. 1-2-3-4), il existe des glomérules normaux. Ils disparaissent toutefois sur les fragments prélevés lors de la nécropsie 4 mois plus tard dans l'observation n° 1.

Dans les 5 cas (obs. 1-2-3-4-6) où les glomérules sont altérés, on retrouve sur les différentes préparations, en proportion variable, différents degrés d'atteinte glomérulaire :

. épaississement plus ou moins important de la capsule de Bowman qui est lamellaire, entourée d'anneaux concentriques de fibres collagènes, alors que le floculus reste normal ;

. envahissement scléreux du floculus, à début périphérique ;

. hyalinisation plus ou moins importante aboutissant à l'aspect classique du glomérule "en

pain à cacheter", dont le nombre varie avec chaque cas, tout en étant en général assez élevé.

Du fait de l'atrophie du parenchyme rénal adjacent, les glomérules sont nettement tassés les uns contre les autres, surtout dans les zones sous-capsulaires dans l'observation n° 6, où l'on trouve aussi quelques glomérules hypertrophiques.

Dans tous les cas, l'atteinte glomérulaire a pu être qualifiée de secondaire par rapport au processus tubulo-interstitiel.

- L'altération des tubes est toujours intense, quoique variable suivant le segment de néphron intéressé.

L'atrophie des tubes est la lésion prédominante dans 5 cas/6 (obs. 1-2-3-4-6).

La dilatation tubulaire représente la lésion tubulaire quasi exclusive dans un cas (obs. 5) ; elle est présente à des degrés variables dans tous les autres cas.

Les tubes dilatés sont en général groupés en amas ; leur épithélium est atrophié, aplati ; la distension de quelques-uns aboutit à un aspect pseudo-kystique (obs. 1-3-5). Il existe dans la lumière de certains de ces tubes un dépôt anhyste. L'épaississement irrégulier des vitrées de ces tubes, sur le PAS, est net dans un cas (obs. 2), discret dans 2 cas (obs. 3-4), inexistant dans 3 cas (obs. 1-5-6). Bien qu'il soit difficile, étant donné l'importance des lésions, de préciser le segment de néphron atteint, dans la plupart des cas la dilatation semble siéger sur les tubes contournés distaux et la branche ascendante de l'anse de Henlé.

En dehors d'un cas (obs. 5), la majorité des tubes sont complètement atrophiés. Leur lumière est collabée, parfois à peine visible, bordée par un épithélium aplati. Certains contiennent des dépôts hyalins. Aucun épaississement de leur vitrée n'est signalé.

Certains tubes, notamment des tubes proximaux,

ont un calibre et un épithélium subnormaux.

Dans l'observation n° 1, les tubes contiennent des précipitations calcaires polarisant la lumière, différents de cristaux de cystine ou d'oxalate, comme a pu l'affirmer l'étude polarographique.

- C'est dans les zones d'atrophie tubulaire que l'on observe une infiltration du tissu interstitiel par des cellules inflammatoires mononucléées, généralement de type lymphocytaire. Dans ces foyers inflammatoires répartis de façon diffuse, de nombreuses cellules rondes correspondent à des cellules des tubes atrophiques. La répartition de ces infiltrats est homogène. On signale toutefois, dans un cas (obs.4), qu'il existe un foyer sous-capsulaire plus étendu et plus dense que les autres.

- L'importance de la fibrose du tissu interstitiel est très variable d'une observation à l'autre. Trouvée dans tous les cas, elle est importante dans 4 cas/6 (obs. 1-3-4-6). Dans l'observation n° 4, elle est en fait surtout intense dans un foyer sous-capsulaire étendu, alors qu'elle est moins importante dans le reste de la préparation. Dans 2 cas/6 (obs. 2-5), la sclérose est peu importante.

Dans tous les cas, il s'agit essentiellement d'une fibrose prédominant autour des tubes atrophiques, entre lesquels elle s'infiltre. Elle n'est infiltrée de cellules rondes que dans les zones où les tubes sont collabés.

- Les vaisseaux sont normaux dans les 6 cas. Toutefois, il faut signaler dans 2 cas un discret épaississement des parois vasculaires dans les zones les plus scléreuses.

- L'intensité relative des principales lésions est schématisée sur le tableau.

On peut y noter qu'il existe un parallélisme entre l'intensité de l'atrophie tubulaire, de l'infiltrat et de la sclérose interstitielle. Ces éléments sont représentés avec leur intensité maximum

dans 3 cas/6 (obs. 1-3-6).

La dilatation très importante des tubes peut aller de pair avec des lésions très importantes d'atrophie tubulaire (obs. 1-3). Dans un seul cas (obs. 5), une dilatation très importante des tubes accompagne une atrophie tubulaire discrète.

Dans les trois cas où la dilatation tubulaire est importante (obs. 1-3-5), il existe des pseudo-kystes.

Il n'y a pas de parallélisme entre l'intensité des lésions glomérulaires et tubulaires. Par contre, les deux cas (obs. 1-4) où les lésions glomérulaires sont les plus importantes font partie des 3 cas (obs. 1-2-4) où l'étude anatomique a été faite plusieurs années après le début de l'affection. Il semble donc exister un certain parallélisme entre la durée de l'évolution et l'intensité de l'atteinte glomérulaire.

Enfin, deux faits méritent d'être soulignés :

. le caractère relativement minime de toutes les lésions, dans l'observation n° 2 ;

. l'existence de cristaux dans les tubes, dans l'observation n° 1.

- Dans les 2 cas autopsiés, il n'y a pas de signes inflammatoires au niveau de la muqueuse des voies excrétrices.

- Au total : Dans les 6 cas, il s'agit d'une néphropathie globale, diffuse, intéressant tous les éléments du parenchyme, mais ne semblant toucher les glomérules que secondairement. L'absence de lésions vasculaires importantes, l'absence de signes inflammatoires au niveau de la muqueuse pyélique, la topographie des lésions dans le parenchyme rénal permettent d'éliminer un processus ischémique ou pyélonéphritique qui peut réaliser de tels aspects.

Les lésions tubulaires, qu'il s'agisse d'atrophie ou de dilatation, constituent la lésion anatomique essentielle. Elles prédominent au niveau des anses de Henlé et du tube contourné distal.

Dans tous les cas, il semble donc que l'on peut porter le diagnostic anatomique de "néphropathie tubulo-interstitielle chronique diffuse".

d)- Les autres constatations anatomiques concernent l'observation n° 1, où l'on a trouvé une hyperplasie des parathyroïdes associée à des lésions d'ostéose parathyroïdienne et des calcifications des parties molles.

11)- L'ENQUÊTE ETIOLOGIQUE.

A propos de la discussion de chaque cas (Cf. Chapitre n° 1), nous avons déjà évoqué les différentes causes de néphropathie tubulo-interstitielle chronique que l'on avait été amené à éliminer. Nous voudrions ici souligner seulement la difficulté d'une enquête étiologique complète.

- Les pyélonéphrites bactériennes, principales causes de ce type de néphropathie, ont pu être éliminées grâce à de nombreux contrôles urinaires. Nous avons déjà évoqué les difficultés que soulève à ce propos l'observation n° 4. La possibilité de plusieurs épisodes d'infection urinaire dans les premiers mois de la vie, le fait que l'étude histologique n'y a porté que sur un fragment de la corticale, y font que ce diagnostic ne peut être formellement éliminé.

Le caractère parcellaire de l'étude histologique portant sur des fragments biopsiques chirurgicaux et n'intéressant à ce titre que la corticale doit aussi être souligné dans les observations n° 5-6. Les infections urinaires, surtout dans les premiers mois de la vie, pouvant passer inaperçues, et les lésions anatomiques évocatrices de pyélonéphrite bactérienne pouvant n'intéresser que la médullaire, on ne peut, en toute rigueur, rejeter formellement cette hypothèse.

- L'étude isolée de la corticale sur des fragments biopsiques rend de même difficile, dans ces

observations (n° 4-5-6), l'élimination des dysplasies, de la maladie kystique médullaire, des néphrocalcinoses. Cette dernière étiologie peut encore avoir été négligée du fait du séjour en fixateur acide de certains prélèvements anatomiques.

- Cette remarque reste valable pour l'élimination des oxaloses et des cystinoses, d'autant que les arguments anatomiques sont ceux que l'on a mis le plus fréquemment en exergue pour les éliminer. Certes, aucun de nos cas ne comporte de lithiase ou de syndrome tubulaire proximal, mais la recherche de cristaux dans la moelle, la cornée et la conjonctive n'a été effectuée que dans un cas (obs. 1) et le dosage de l'oxalurie ne l'a été que dans l'observation n° 6.

- Un trouble congénital du métabolisme des purines a pu être éliminé chez tous les garçons par le dosage de l'uricémie et de l'uraturie, excepté dans un cas (obs. 3). Chez cet enfant, l'absence d'encéphalopathie permet a priori d'éliminer une hyperuricémie congénitale avec encéphalopathie et néphropathie, mais non la néphropathie d'une dyspurinie latente.

- Une uropathie obstructive ou malformative n'a pu être formellement éliminée que dans 4 cas/6 (obs. 1-2-3-4). Dans l'observation n° 5, les voies excrétrices hautes n'ont pas été opacifiées et l'exploration chirurgicale n'a été faite qu'à droite. Cette dernière exploration est la seule qui puisse nous renseigner sur l'état des voies excrétrices dans l'observation n° 6.

- Le caractère aigu du début de l'affection dans deux cas (obs. 5-6) laisse planer un doute sur la possibilité de séquelles d'une agression rénale passagère, notamment d'ordre hémodynamique ou toxique, bien qu'aucun argument sérieux ne puisse étayer ces hypothèses. L'allure évolutive, dans l'observation n° 6, rend difficile l'élimination d'une néphropathie acquise.

o o

B- ETUDE SYNTHETIQUE.

I- ESSAIS DE COMPARAISON DE NOS 6 OBSERVATIONS.

a)- Quatre éléments rassemblent ces cas :

- Une symptomatologie tubulaire distale prédominante à un moment donné de l'évolution, alors que les signes glomérulaires sont au second plan et les signes tubulaires proximaux absents.

- En général, un retentissement secondaire à type d'insuffisance rénale globale.

- L'absence de facteurs étiologiques décelables.

- Des lésions histologiques à type de "néphropathie tubulo-interstitielle chronique diffuse" avec atteinte glomérulaire secondaire.

b)- Il existe donc là une certaine unité fonctionnelle et lésionnelle. Mais les variantes sont nombreuses dans les détails et notamment sur le plan évolutif. En dehors de ces bases communes, on doit souligner l'hétérogénéité clinique de l'ensemble de ces cas. Les lésions anatomiques de néphrite tubulo-interstitielle chronique constituent le lien essentiel qui permet de les regrouper.

Ces observations illustrent parfaitement les difficultés que l'on rencontre pour classer de tels faits. La preuve d'une anomalie malformative ou métabolique n'a jamais pu être faite. Cependant, nous ne pouvons affirmer formellement l'absence de toute étiologie, notamment infectieuse, métabolique ou toxique. La possibilité d'une embryo-foeto-pathie reste conjecturale.

II- ESSAIS DE REGROUPEMENT ET DE CLASSIFICATION.

1)- Les néphrites tubulo-interstitielles chroniques constituent un ensemble anatomique, dont les étiologies sont variables. Au niveau du rein, des agressions différentes peuvent, en effet, aboutir à des faits pathologiques semblables. Parmi les causes les plus fréquentes, on doit retenir :

- les pyélonéphrites bactériennes ;

- les uropathies malformatives et toutes les lésions acquises ou congénitales qui constituent un obstacle sur les voies excrétrices ;

- toutes les malformations rénales, telles les polykystoses, le rein en fer à cheval ;

- les hypoplasies rénales ;

- certaines tubulopathies congénitales : hypercalcémies idiopathiques, pseudo-hypo-minéralocorticismes, les hypokaliémies chroniques idiopathiques avec hyperkaliuries, les acidoses tubulaires chroniques idiopathiques ;

- les affections métaboliques : toutes les hypercalcémies quelle qu'en soit la cause (hyperparathyroïdie, hypophosphatasie, insuffisance thyroïdienne, idiopathique, intoxication par la vitamine D), toutes les hypokaliémies (diarrhée chronique, diurétiques, laxatifs), l'oxalose, la cystinose, la maladie de Wilson, les hyperuricémies, le diabète sucré, les glycogénoses, la tyrosinose, la galactosémie ;

- certaines hémopathies ;

- certaines intoxications : phénacétine, métaux lourds, la néphropathie endémique des Balkans faisant peut-être partie de ce groupe.

Aucune de ces étiologies n'a été retrouvée dans nos observations.

2)- Lorsqu'aucune de ces causes n'est retrouvée, nous avons vu qu'il faut évoquer la néphronophtise, la néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique non familiale, la maladie kystique médul-

laire. Chacune de ces affections comporte un certain nombre de caractéristiques cliniques qui permettent de les reconnaître. Certaines de nos observations peuvent être rapprochées de ces faits.

3)- Place de nos observations dans le cadre des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

- L'hétérogénéité des faits recueillis permet de penser que ces observations représentent des entités différentes.

* L'observation n° 1 se détache nettement des six autres cas en raison de son possible caractère familial, des signes initiaux très nettement limités à un trouble de la concentration, et se complétant secondairement pour aboutir à l'insuffisance rénale globale et la mort. Ces caractères font que cette observation est tout à fait semblable à ce qui a été décrit dans la néphronophtise. La présence de macro et de microkystes peut aussi évoquer une maladie kystique médullaire, mais nous avons pu remarquer qu'il existe peut-être certains liens entre ces deux affections. Le caractère écourté de l'intervalle libre qui sépare la naissance des premiers signes cliniques doit toutefois conduire à certaines réserves, notamment en ce qui concerne la maladie kystique médullaire.

* L'observation n° 4 comporte aussi une symptomatologie initiale tubulaire avec trouble isolé de la concentration des urines et une évolution secondaire vers l'insuffisance rénale globale. Cependant, le début y est particulièrement précoce et nous y avons la notion de possibles infections urinaires.

Ces réserves illustrent bien les difficultés que l'on peut rencontrer dans de telles observations pour éliminer les hypoplasies rénales et les pyélonéphrites bactériennes. Ces deux étiologies ne pouvant être écartées, ce cas ne peut pas être classé parmi les néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques non familiales.

* L'observation n° 2 comporte des éléments très particuliers qui la différencient nettement des cinq autres cas. L'absence de recul ne nous permet pas de préciser l'avenir évolutif de ce type de néphropathie. Les faits que nous y avons recueillis jusqu'à présent sont compatibles avec le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique non familiale. L'absence d'évolution secondaire vers l'insuffisance rénale globale ne nous permet pas actuellement de conclure dans ce sens de façon formelle. Si ce diagnostic se confirme ultérieurement, cette observation, qui comporte un début marqué par une albuminurie isolée évoluant pendant plusieurs années, constitue une forme clinique originale déjà décrite par LJUNGQUIST (61).

* La précocité du début qui comporte presque d'emblée des signes d'insuffisance rénale globale, la gravité du pronostic, nous ont amené à regrouper les observations n° 3 - 5 - 6. L'absence d'étiologie décelable pose ici des difficultés de classification nosologique. La sémiologie réalisée ne nous permet pas de les classer parmi les néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques. Dans l'observation n° 5, l'insuffisance rénale globale constatée initialement a certes régressé secondairement au profit d'un syndrome tubulaire distal, mais la précocité du début, dans la période néonatale, l'absence d'évolution secondaire vers l'insuffisance rénale globale fatale (l'absence de recul ne nous permettant pas de conclure à ce sujet) conduisent à écarter le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique, la néphronophtise l'étant sur l'absence de caractère familial.

Les complications iatrogènes qui ont écourté l'évolution dans l'observation n° 3 rendent toutes nos constatations très conjecturales. La précocité du début, la gravité de l'allure évolutive y restent néanmoins des faits fondamentaux.

L'observation n° 6 réalise une séméiologie qui évoque une néphropathie acquise. L'absence de recul, le caractère encore incomplet des investi-

gations étiologiques rendent ici encore difficile toute conclusion.

Ces trois observations, apparemment homogènes du fait des lésions anatomiques, du début précoce et de la gravité évolutive, apparaissent donc relativement différentes. Certaines apparaissent acquises (obs. n° 6), d'autres congénitales (obs. n° 3-5).

4)- En conclusion :

L'impression générale reste que de telles observations sont actuellement difficilement classables, vu que certaines d'entre elles font partie d'un groupe pathologique appelé à être démembré au fur et à mesure des découvertes, notamment en ce qui concerne les affections métaboliques.

ETUDE FAMILIALE DANS 6 CAS PERSONNELS

T A B L E A U N° 26

****

NOMS N° CAS	SEXE M	SEXE F	POIDS de NAISSANCE en g	NAISSANCE PREMATUREE	AGE de la MERE lors de la NAISSANCE	AVORTEMENTS ANTERIEURS	INCIDENTS pendant la GROSSESSE	FRATRIE Sujets sains	FRATRIE Sujets malades	NEPHROPATHIE CHEZ LES ASCENDANTS	PARENTS Mère	PARENTS Père	CONSANGUINITE RECONNUE	MALFORMATIONS ASSOCIEES
VIC... Dominique N° 1		+	2.200	+ 7 m. ½	27 a.	0	0	0	1 enfant décédé 19 h. après naiss^ce	Léthalité infantile importante chez les ascendants paternels néphropat.	RAS	Colique néphrétique à 32 ans	RAS	Débilité QD # 60 Hypotonie
REC... Philippe N° 2	+		3.100	0	23 a.	0	0	0	0	0	RAS	RAS	RAS	0
SER... Jean N° 3	+		3.420	0	29 a.	0	Contact avec rubéoleux mais pas d'érupt.	1 M	0	0	RAS	RAS	RAS	0
RIC... Véronique N° 4		+	2.300	+ 7 m.	29 a.	0	0	4 F 3 M	1 M DCD à la naiss^ce	0	RAS	RAS	RAS	Débilité QD # 60
BIG... Christian N° 5	+		3.300	0	?	0	0	1 F	0	0	RAS	RAS	RAS	Débilité QD # 60
BEL... Benoist N° 6	+		3.400	0	44 a.	0	0	2 F	0	0	RAS	RAS	RAS	0

SIGNES CLINIQUES DES 6 CAS PERSONNELS

T A B L E A U N° 27

****

NOMS N° CAS	SEXE	AGE DEBUT	AGE BILANS RENAUX	SIGNES DE DEBUT	MOTIFS 1ère HOSPIT.	CARAC. FAM.	POLYURODIP.	DESHADRAT.	T.A.	F.O.	RETARD AGE OSSEUX	RETARD PONDERO-STAT. en DS	RACHITISME	OSTEO-DYSTROPHIE	OSTEOPOROSE	S. DIGEST.	CONVULS.	Q.D.	SIGNES NEUROLOG.	ANOMALIES ASSOCIEES	AGE DE LA MORT ou EVOLUTION
VIC... Domin. N° 1	F	6/12	3 a. 11/12	Polyurodipsie Vomiss.t Retard pondéro statur.	Retard pondéro statur.	+?	+	0	18/12	N	++	-5DS	+	+++	+++	Vom.t	0	↗ 60	Hypoton.	Calc. part. molles	Décédée à 4 ans 3/12
			4 a. 1/12				+	+	17/10	N±	++	-5DS		+++	+++	Vom.t	0		Coma	Hématém.	
REG... Philip. N° 2	M	1 a. 10/12	1 a. 10/12	Albuminurie	Albuminurie	0	0	0	11	N	0	0	0	0	0	0	0	N	0	0	Trouble de concentration des urines et albuminurie isolés à 7 ans.
			7 a.				+	0	11,5/9	N	0	0	0	0	0	0	0	N	0	0	
SER... Jean N° 3	M	8/12	1 a.	P.T. ↘ Anorex. Anémie Rachit.	Anémie Vomiss.t Anorex. Bronchite	0	0	+	14/11 à 12/7	N	+	-1DS	0	0	0	Ano Vom.t	0	N	0	0	Décédé à 1 an 2/12
RIC... Véron. N° 4	F	1/12? ou 2 a. 10/12	3 a.	Infec. urin.? P.T ↘ Tr.dig. Polyurodipsie	Diarrhée aiguë	0	+	+	7/8		+	-4DS	+ à 1an	0	0	Anor.		↗ 45	0	0	Décédés à 13a.
			9 a.				+	0	9/5	N	++	-5DS	0	+	+	0		↗ 58	0	0	
			13 a.				++	+	N	N	+++	-7DS	0	++	+	?	+ Term.	↘	0	0	

BIG... Christ. N° 5	M	2/12	2/12	Tr.dig. P.T ↘	Vomissements	0	+++	±	5		0	-3DS	+	0	0	Vom^{t}.	0	N	0	0	Insuffisance rénale modérée à 5 a.2/12
			2 a. 8/12	Insuff. rénale			+++	0	10,5	N	++	-3DS	0	0	±	0	+ à 2 a.	↘ 60	0	0	
BEL... Benoist N° 6	M	1 a. 1/12	1 a. 1/12	Déshydratat.	Insuffisance rénale aiguë	0	+	+	12	N	0	0	0	0	0	Vom^{t}.	+ avec calcémie ↘	N	0	0	Insuffisance rénale assez sévère à 1 a. 9/12 avec Sd. tubulaire distal prédominant.
			1 a. 9/12	Insuff. rénale aiguë			+	0	10 à 12	N	0	-1DS	0	0	0	0	0	N	0	0	

SIGNES BIOLOGIQUES SANGUINS

DES 6 CAS PERSONNELS´

T A B L E A U N° 28

****

NOMS N° CAS	Age	pH	Réserve alcaline mEq/l	Cl^- mEq/l	Na^+ mEq/l	K mEq/l	Ca^{++} mg/l	Phosphorémie mg/l	Phosphatases alcalines UB	Azotémie g/l	Uricémie mg/l	Créatininémie mg/l	Protidémie g/l	Lipides g/l	Cholestérol g/l	V.S. 1e h.- 2e h.	Albumine %	γ Glob. %	B. Glob. %	G.R. millions/mm3	Ht %	Hb
VIC... Domin. N°1	3 a. 11/12	7,28	19	87	128 109 141	4,5	110 à 93	60	6	3,80 à 1			73							3,3	26	68 %
	4 a. 3/12	7,44	17	77 à 84	148	3,5 à 5	87			2,80 à3,6			76	10,5	3,25					4,3		
REG... Philip. N° 2	1 a. 10/12	7,37 (5a)	21 (5a)	103 (5a)	139 (5a)	4 (5a)	98 (5a)	42 (5a)	15 (5a)	0,15		4 (5a)	60	8						4,6 (5a)		86 % (5a)
	7 a	7,45	22	89 à 102	130 à 135	2,6 à3,5	98	37	12,5	0,20	48	6	70	4,3	2,5	15 38				4,4	40	13 %
SER... Jean N° 3	8/12		8 à 16	113 à 89	154 à 130	6 à 4,6	48	84		2,55 à 4,80			79 à 67	16	3,22	30 70	52	13,4	12,9	1,9 à 3,7	17 à 25	40 à 60 %
RIC... Véron. N° 4	3 a.	7,39	21	104	146	4,2	87	35		0,5 à 0,64		6	76							4,7	39	80 %
	9 a.	7,16 à 7,28	14 à 26	119 à 104	139	4,5	70 à 91	43	31	0,78 à 1,35	25 à 48		71							3,6	32	74 %
	13a.		7	124 à 90	160 à 120	3,7 à 5,2	80			2,8 à 3,42			70			28 60				2,9	10 à 19	49 %

BIG...	2/12	7,20	14 à 22	111 à 103	148 à 140	5,8 à 5	104	50	28	1,20 à 0,40		10	65							3,4 à 4,7	30 à 39	70 à 85 %
Christ. N° 5	2 a. 8/12	7,35	15	104	104	4,6	109	38	36	1,22 à 0,7	47 à 74	8	72	5,85	2,10		60	14	11	4,1	35	
BEL...	1 a. 1/12	7,10	3	119	141	7	46	107		2,30	80		70							2,6	20	50 %
Benoist N° 6	1 a. 9/12	7,35	14 à 19	103 à 112	137	5	100	46	6	0,40 à 0,70	63		70	3,2	1,5	26 56	60	13	11	3,8	34	10 % 9

EXAMENS URINAIRES ET ÉPREUVES FONCTIONNELLES RENALES

DANS LES 6 CAS PERSONNELS

T A B L E A U N° 29

****

NOMS	EXAMENS URINAIRES																						EPREUVES FONCTIONNELLES					
	AGE	Diurèse ml/j	Densité	ALBUMINE g/l	ALBUMINE g/24 h.	ALBUMINE Perman.	Acides amin.	Méliturie	Phosphate mg/kg/24 h.	Ca++ mg/kg/24 h.	Na mEq/24 h.	Cl mEq/24 h.	K mEq/24 h.	pH	Culot	Cultures	Hémat/min.	Leucoc./min.	UREE g/l	UREE g/24 h.	Acide urique mg/24 h.	Créatinine mg/24 h.	VOLHARD Dilution	VOLHARD Concentration	P.S.P. 2e heure	Acidification	Clear.créati. ml/min/1,73m2	Clearance urée ml/min/1,73 m2
VIC. Do. No 1	3 a. 11/12	700 à 1000		0 à traces		0	N ↗	0	79 26	1,8 à 5	21	40	12	6,3	N	-	410	0	9	3,27		68					5	
	4 a. 3/12	70						0			19	20	12	7	N	-			8	2,96								
REG. Ph. No 2	1 a. 10/12	350	1010 (5a)	1	0,3	0	N 5a	0			86 5a	60 5a	46 5a		N	-	580 à 1680	0	23	5		175 5a	1002 5a	1020 5a				13
	7 a.	1300 à 1700	1011	0,25	0,8	+	N	0	14	0,15 à 1,4	140	191	42	7	N	-	5540	0	10	15,5	48	250	1001	1013	80%	N	77	87
SER. J. No 3	8/12	200 à 300		2,20 à 0,6	0,3 à 0,08	+	N	0	23	0,4	7 à 9	10	10		N puis pyur. après UPR	- puis Prot. (+)	100 puis ↗ +++	0 puis ↗	2,20 à 0,65	0,3 à 0,08								
RIC. Véron. No 4	3 a.	550 à 750		0	/	/	N	0						6 à 7	N	-	1150 à 750	Qq. Leuco. par champ				150	1002	1018	40 %		72	28
	9 a.	1000 2000	1007	0,35	0,33	0	N	0	29 à 87	1 à 2,5	39 à 52	24 à 100	32	6,7 à 6,3	N	-	3910	0	5 à 9	2,7 à 9,7	44 à 200	192	1005	1010		↘ +++	44	
	13 a.	↗ ++		0,3 à 0,1		+		0			42 11a		16 11a	6 à 7	Pus ?	Coli ?	N											
BIG. Ch. No 5	2/12	300 à 400	1005	0,35 à 0,20	0,1 à 0,05	+	N	0		0,1 à 0,6	6,5 à 13	3,2	7 à 12	5,9 à 7	N	-	5000 à 10000	0 à 65	9 à 15	1,8 à 4,5			1004	1008	1,8%		20	
	2 a. 8/12	1000	1010	0,30	0,30	+	N	0	68	0,9 à 2,6	35	5	22	7	N	-	200 à 1220	0	6	4,8	150	500	1002	1010		↘ +++	67	
SEL. B. No 6	1 a. 1/12	400 à 500	1007	Traces		0	N	0		1	21	26	5 à 10	6 à 7	N	-	1300 à 2840	1560 à 9400	5	0,8	55							
	1 a. 9/12	500 à 600	1007	0,3	0,15	0	N	0	13	0,3 à 1,6	30	28	7 à 15	7	N	-	640	0	5	2,5			1004	1007			36	

ETUDE RADIOLOGIQUE

DANS LES 6 CAS PERSONNELS

(1 a.10/12) : Age auquel a été effectué l'examen.

Hauteur rénale = DS calculées suivant les abaques d'Hodson.

TABLEAU N° 30

****

NOMS N° CAS	REINS SANS PREPARATION			U.I.V.		CYSTO-GRAPHIE	REFLUX	CYSTO-SCOPIE	UPR	REMARQUES
	Calcifications	Hauteur rein droit en cm	Hauteur rein Gche en cm	Retard excrétion	Morphologie des voies excrétrices					
VIC... Dominique N° 1	0	5 - 1,4 DS	5 - 1,4 DS							
REG... Philippe N° 2	0	9x5 + 1,4 DS (1a.10/12)	9x5 + 1,4 DS	0	Calices allongés et rigides (1a.10/12)	N (5 a.4/12)	0 (5 a.4/12)	N (5 a.4/12)		Uréthrographie normale à 5 a.4/12
	0	10,5 x 5 + 1,4 DS 5 a.4/12	10,5 x 5 + 1,4 DS 5 a.4/12	0	Même aspect à 5 a.4/12					
SER... Jean N° 3	0					N	0	N	N Hauteur des calices 3 cm	Pyurie après UPR
RIC... Véronique N° 4	0 (3 a.)	6,5 -0,5 DS (3 a)	4,5 -2,4 DS (3aa)	+ (3 a)	Calices droits un peu dilatés (3 a)					
	0 (9 a.)									
GIG... Christian N° 5	0					N	0			Uréthrographie normale
BEL... Benoist N° 6	0 1 a.(1/12)	8 cm +0,6 DS (1a.1/12)	7 cm N (1 a.1/12)							Diminution de la hauteur rénale en 8 mois d'évolution. Fixation du Hg marqué diminuée des 2 côtés avec fixation + nette à Gche.
	0 (1a.9/12)	6,5 -0,3 DS (1a.9/12)	6,5 -0,3 DS (1a.9/12)							

ETUDE ANATOMIQUE

DANS 6 CAS PERSONNELS

Abréviations :

AUT = Autopsie

PBR = Ponction-biopsie rénale

PBC = Ponction-biopsie chirurgicale

Intensité des lésions :

+++ très importante

++ importante

+ notable

± minime

0 nulle

TABLEAU N° 31

****

NOMS - N° Cas		VIC... Dominique N° 1		REG... Philippe N° 2	SER... Jean N° 3	RIC... Véronique N° 4	BIG... Christian N° 5	BEL... Benoist N° 6
Type de l'examen		PBC	AUT	PBR	AUT	PBC	PBC	PBC
Age de l'examen		3a11/12	4a3/12	8 a.11/12	1 a.2/12	8 a.11/12	4/12	1 a.7/12
Poids des reins en g	Droit		24		36			
	Gauche		21		35			
KYSTES	M= macro m= micro	m+	M+ m+	0	m+	0	m+	0
	Siège M= médull. C= cortical	M+ C+	M+ C+		M+ C+		M+ C+	
Effacement jonction cortico-médullaire			?		?			
Cortex aminci			?		?			
TUBES	Dilatation	+++	+++	±	+++	±	+++	±
	Atrophie	+++	+++	+	+++	++ à +	0	+++
	Vitrée épaissie	±	±	+	±	±	0	0
TISSU INTERSTITIEL	Infiltrat	++	++	+	+++	++ à ±	+	+ +
	Sclérose	++	++	+	+ +	++ à ±	±	+++

ATTEINTE GLOMERULAIRE	Importance	+	+ à ++	+ à ±	+ à ±	++ à ±	±	++
	Présence de glomérules normaux	+	0	+ +	+	++ à +	+++	0
Vaisseaux altérés		0	0	0	0	0	0	Discret épaississement des parois
Voies excrétrices			N		N			
REMARQUES		-Cristaux dans les tubes. -Hyperplasie des parathyroïdes. -Ostéose parathyroïdienne. -Calcifications parties molles.				Présence d'un foyer plus atteint que le reste de la préparation.	Lésions dominées par les dilatations tubulaires.	

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié 6 cas de néphropathie chronique de l'enfant, caractérisée par l'absence d'étiologie décelable et par l'existence de lésions anatomiques de néphrite tubulo-interstitielle chronique.

1 - Les lésions anatomiques retrouvées dans nos observations sont caractérisées par :

- une atrophie rénale bilatérale, symétrique et des voies excrétrices normales dans les 2 cas étudiés macroscopiquement. Dans l'un de ces cas, il existe en outre des macrokystes.

- des lésions histologiques diffuses de néphrite tubulo-interstitielle avec atteinte glomérulaire secondaire ;

- des altérations glomérulaires à type de fibrose et de hyalinisation à point de départ périphérique, sans hypercellularite endothéliale ou épithéliale.

- des altérations tubulaires importantes comportant des alternances d'atrophie et de dilatations. L'importance de la dilatation tubulaire est telle qu'elle réalise un aspect pseudo-microkystique dans la moitié des cas.

- une sclérose et des infiltrats mononucléés interstitiels.

- l'absence de lésions vasculaires.

2 - Les lésions anatomiques s'associent à une symptomatologie clinique et biologique variable dans ses détails, mais qui comporte dans presque tous les cas :

- un début précoce, toujours avant 2 ans, quelquefois dès les premiers mois ;

- une symptomatologie tubulaire distale prédominante à un moment donné de l'évolution, alors que les signes d'insuffisance glomérulaire sont au second plan et les signes tubulaires proximaux absents ;

- un pronostic grave du fait de l'apparition souvent secondaire de signes d'insuffisance rénale globale. L'affection a été fatale dans 3/6 cas au moment de cette étude ;

- des ombres rénales en général petites et des voies excrétrices normales ou subnormales.

3 - Les lésions anatomiques observées peuvent être dues à des causes multiples. Aucune de ces étiologies n'a pu être objectivée dans nos cas. C'est ainsi que nous avons été conduit à éliminer :

- les pyélonéphrites bactériennes primitives ou secondaires ;

- les hypoplasies rénales ;

- les uropathies malformatives et les malformations rénales ;

- certaines affections métaboliques telles que l'oxalose, la cystinose, l'hyperuricémie congénitale, les hypercalcémies ;

- les tubulopathies congénitales telles que l'acidose tubulaire chronique idiopathiques ou les hypercalciuries idiopathiques ;

- les intoxications chroniques.

- Avant de conclure formellement à l'absence de toute étiologie, nous devons souligner les difficultés que l'on a rencontrées pour éliminer les pyé-

lonéphrites bactériennes, malgré l'absence de pyurie et la diffusion des lésions. Le caractère parcellaire de certaines études anatomo-pathologiques a rendu aussi délicate l'élimination de certaines hypoplasies rénales.

4 - Le caractère idiopathique de ces lésions anatomiques et la symptomatologie réalisée nous ont amené à chercher quels sont leurs rapports avec ce qui a été décrit dans 69 observations de néphronophtise et dans 45 observations de maladie kystique médullaire, que nous avons retrouvées dans la littérature.

a)- La néphronophtise juvénile familiale décrite par FANCONI :

- est une affection familiale dans 82 % des cas et se transmet sur le mode récessif autosomique.

- C'est habituellement vers 4 ans qu'apparaissent les premiers signes de la maladie. Il existe un intervalle libre supérieur à un an entre les premiers signes et la naissance, dans 95 % des cas. Cet intervalle libre est souvent plus important, puisque les âges extrêmes de début vont de 6 mois à 19 ans.

- Le début apparent est dominé par un trouble de la concentration des urines entraînant un syndrome polyurodipsique. Ce trouble existe dans tous les cas et entraîne une polyurodipsie dans 93,9 % des cas. Il évolue en dehors de toute insuffisance rénale pendant une ou plusieurs années. L'intervalle qui sépare la survenue de ces deux anomalies est de plus de deux ans dans 81 % des cas.

- L'anémie et le retard pondéro-statural avec ou non ostéodystrophie apparaissent également précocement. L'anémie est révélatrice dans 36,7 % des cas et existe dans 84,3 % des cas à un moment donné de l'évolution. Le retard pondéro-statural est noté dans 67,1 % des cas, l'ostéodystrophie dans 20,8 % des cas.

- L'aggravation secondaire vers l'insuffisance rénale globale avec réduction progressive des clearances glomérulaires, hyperazotémie, acidose, hypocalciurie, en est l'aboutissement inéluctable.

- En dehors de l'hyposthénurie, l'examen des urines est extrêmement pauvre : l'albuminurie est minime, souvent intermittente mais très fréquente (67,1 % des cas); les culots urinaires et les comptes d'Addis sont normaux.

- L'étude uro-radiologique reste normale ou subnormale, mais des ombres rénales diminuées de hauteur sont souvent notées.

- Le pronostic est constamment fatal. Les âges extrêmes de décès vont de 4 à 27 ans. L'âge moyen de la mort est de 10 ans 1 mois. La survie moyenne à dater des premiers signes cliniques est de 6 ans 1 mois.

- Anatomiquement, les reins sont atrophiques ; les voies excrétrices normales et les lésions de néphrite tubulo-interstitielle observées sont particulières du fait de leur diffusion, d'un épaississement de la vitrée des tubes et d'un aspect tortueux de certaines portions du tubule. Les lésions kystiques macroscopiques ou microscopiques sont possibles (39,5 % des cas étudiés histologiquement comportent des microkystes).

- Le caractère familial paraissant essentiel au diagnostic, certains auteurs ont écarté du cadre de la néphronophtise les cas sporadiques. ROYER (83) les isole sous le nom de "néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique non familiale".

b)- La maladie kystique médullaire :

- est une affection du sujet jeune, mais elle n'atteint les enfants que dans 38,5 % des cas.

- Il s'agit d'une maladie familiale dans 57,7 % des cas. Le mode de transmission y est variable, dominant ou récessif autosomique. Près de la

moitié des cas sont sporadiques.

- Son étiologie est méconnue et elle semble devoir être différenciée des autres polykystoses rénales, en raison de ses caractères cliniques et anatomiques.

- Cliniquement :

. frappant l'adulte jeune ou le grand enfant ; la moyenne de l'âge de début est de 20 ans ; les âges extrêmes de début vont de 5 à 50 ans.

. Son début est progressif et insidieux. Il est essentiellement marqué par une anémie qui est révalatrice dans 58,3 % des cas et existe à un moment donné de l'évolution dans 95,5 % des cas ; un trouble de la concentration des urines entraînant souvent une polyurodipsie et qui est révélateur dans 38,8 % des cas, le trouble est retrouvé au cours de la maladie dans 81,8 % des cas ; un retard pondéro-statural est fréquent chez les enfants ; un syndrome de perte de sel est retrouvé dans 28,8 % des cas au cours de l'évolution.

. Les éléments initiaux évoquent un trouble fonctionnel tubulaire distal isolé et se complètent secondairement, plus ou moins rapidement, de stigmates d'insuffisance glomérulaire.

. Le pronostic est constamment fatal dans la plupart des cas rapportés.

. Le caractère minime de l'albuminurie, l'absence de pyurie, d'hématurie, d'hypertension artérielle, d'anomalie des voies excrétrices achèvent l'individualisation clinique de cette affection.

- Anatomiquement :

. Les reins sont atrophiques dans la plupart des cas. Ils ne sont jamais augmentés de volume. Les voies excrétrices sont normales.

. Les macrokystes siégeant presque exclusivement dans la médullaire sont retrouvés dans tous les cas où le rein a été étudié en entier.

Leur taille est variable. L'étude histologique permet de constater qu'ils s'associent à des microkystes bordés par un épithélium aplati. Certains de ces kystes communiquent avec les tubes.

- Les autres lésions sont tout à fait comparables à ce que l'on constate dans la néphronophtise.

c)- Du fait de cette similitude histologique, de l'existence de kystes dans de nombreux cas de néphronophtise, d'une symptomatologie comparable, mis à part la notion familiale et l'âge de survenue de l'affection, de nombreux auteurs pensent que ces deux maladies représentent des faits pathologiques comparables. Certains considèrent qu'il s'agit d'un même syndrome dont les étiologies peuvent être variables.

5 - Nous avons tenté de préciser les rapports qui peuvent exister entre nos six cas et ces deux entités.

- L'absence d'étiologie décelable, les caractères de l'atteinte anatomique permettent, a priori, de les en rapprocher.

- Cependant, le début très précoce constaté dans nos cas, l'absence de caractère familial (sauf peut-être dans un cas), l'allure évolutive variable, nous conduisent d'emblée à établir de nombreuses réserves.

- Un de nos cas (obs. n° 1) représente toutefois de nombreuses similitudes avec ce qui a été décrit dans la néphronophtise et ce diagnostic peut y être retenu.

- L'observation n° 4 peut être rapprochée des néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques non familiales décrites par ROYER, mais nous ne pouvons y éliminer formellement une hypoplasie ou une pyélonéphrite bactérienne.

- Nous manquons encore de recul pour classer définitivement l'observation n° 2 qui peut actuellement représenter une forme de début de néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique non familiale.

- Dans trois autres cas (obs. n° 3, 5, 6), le début très précoce, la sévérité immédiate du pronostic avec évolution rapide vers l'insuffisance rénale globale ne noue permettent pas de poser de diagnostic. Ils semblent représenter actuellement des faits difficilement classables.

6 - Au total :

L'ensemble de cette étude nous a donc amené à poser le problème de la nature de certaines néphropathies de l'enfant individualisées anatomiquement par des lésions de néphrite tubulo-interstitielle chronique , cliniquement par un début précoce, une symptomatologie tubulaire distale prédominante à un moment de l'évolution, un pronostic grave, et par l'absence d'étiologie décelable. Nous pouvons rattacher l'un de nos cas au cadre de la néphronophtise, compte tenu de certaines réserves. Le diagnostic reste possible dans deux autres cas (cas 2, 4). Par contre, trois cas (cas 3, 5, 6) semblent devoir être différenciés de cette entité. S'agit-il de faits particuliers méritant d'être individualisés ? Nous ne pouvons conclure actuellement, mais il semble que des observations semblables mériteraient d'être relatées, afin que l'on puisse savoir si ce cadre mérite d'être isolé et que l'on puisse en déterminer éventuellement les causes, sans doute variables : embryo-foetopathies, lésions d'origine toxique, microbienne ou métabolique.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris;

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

R. LAPLANE

B I B L I O G R A P H I E

1- AGBESSI V.- Contribution à l'étude de la cystinose. Thèse, 51 p., Paris, 1961 - Foulon, éd.-

2- ALLEN A.C.- The kidney. Medical and surgical diseases renal hypoplasia.- Grune and Straton, ed., New-York, 1 vol., 1951.

3- ANTOINE, BRAUNVALLON, G. D'ANGLEJEAN, D. PERRIN, J.P. DUNOD et RYCKEWAERT - Néphropathie familiale avec atteinte osseuse et choro-rétinienne. - J. Uro. Néphrol. 69 : 81, 1963.

4- AXELSSON U., ODLUND B.- Cystic disease of the renal medulla and its possible relation to juvenile nephronophtisis.- Acta Med. Scand. 183 : 275, 1968.

5- BAKER S.B., WILLIAMS R.T.- Acute interstitial nephritis due to drug sensitivity.- Brit. Med. J. 5346 : 1655, 1963.

6- BERNSTEIN J., MEYER R.- Some speculations on the nature and significance of developmentally small kidneys (renal hypoplasia).- Nephron, 1 : 137, 1964.

7- BERTAGGIA A., DEPASCALE A., FASSETA G.- Considerazionni su due casi di nefropatica tubulo-interstiziale cronica idiopatica infantile.- La Pediatria 74 : 1044, 1966.

8- BOLLETTI M., DE PASCALE A., MARIN A.- Contributo

allo studio anatomo pathologico della nephronophtisi giovanile idiopatica.- Riv. Anat. Pat. C. ONC 16 : 557, 1959.

9- BONNET H.- L'atteinte tubulaire au cours des maladies métaboliques et des intoxications.- Med. Inf. 4 : 337, 1969.

10- BROBERGER O., WINBERG J. and ZETTERSTROM R.- Juvenile nephronophtisis. Part I. A genetically determined nephropathy with hypotonic polyuria and azotemia.- Acta Paediat. 49 : 470, 1960.

11- BROUGH A.J., ZUELZER W.W.- Renal vascular disease. - The Pediat. Cl. of North Am. 3 : 533, 1964.

12- BURKE J.B.- Pyelonephritis in infancy and childhood.- Lancet, II, 7.212 : 1116, 1961.

13- CANLORBE P., LAGRUE G., BADER J.C.- Adénome parathyroïdien de l'enfant opéré.- Ann. Péd. 10 : 574, 1969.

14- CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. et DOSSA - Néphrite interstitielle du nourrisson et de l'enfant.- Méd. Infant. 69 : 99, 1962.

15- CHAPTAL J., MATHIEU H., JEAN R., HABIB R.- Le rein au cours des uropathies obstructives : étude clinique, biologique et anatomique.- Rapport XXe Congrès Péd. Lang. Fr. Nancy 1965 - Expans. Sc. Fr., tome I, p. 229-304.

16- CHRISTIAENS L., HABIB R., GAUDIER B., FAUVET-POING O., CUVELIER R., LEPEN S.- Néphronophtise de Fanconi. Etude de 4 observations.- Ann. Péd. (Sem. Hôpitaux) 60 : 496, 1964.

17- COLIN J., POLONOVSKI C.- Explorations biologiques en pédiatrie.- Expansion, éd., Paris, 1963.

18- CONTRERAS B.C., ESPINOZA S.J.- Discusion clinica

y anatomopatologica de enfermos que presentara un problema diagnostica.- Pediatr. (Santiago) 3 : 271, 1960.

19- CORBEEL L., CASAER P., MALVAUX P., LORMANS J., BOURGEOIS N.- Hyperparathyroïdie congénitale.- Arch. Franç. Péd. 25 : 879, 1968.

20- COURTECUISSE V., HABIB R.- Les hypoplasies rénales de l'enfant.- Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker.- Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1963, 1 vol., p. 15.

21- CRAWFORD D.J.M., STEFANELLI J., ALVAREZ A.F.- Three unusual cases of hyperparathyroïdism.- Brit. J. Surg. 44 : 133, 1956.

22- DUMAS R.- Diabète insipide néphrogénique.- Méd. inf. 4 : 293, 1969.

23- EDITORIAL - Cystic disease of the kidney.- New-England J. Med. 274 : 1029, 1966.

24- ENELL H.- Two siblings with familial juvenile nephronophtisis.- Nord Med. 48 : 1179, 1952.

25- ERICSSON N.O., IVEMARK B.I.- Renal dysplasia and pyelonephritis in infants and children.- I - II - Arch. Path. 66 : 255, 1958.

26- FAIGEL H.C.- Congenital cysts of renal medulla : case with severe refractory anemia.- Am. J. Dis. Child. 107 : 277, 1964.

27- FAIGEL H.C.- Reply to Dr. Winberg.- Am. J. of Dis. Child. 108 : 566, 1964.

28- FAIRLEY K.F.P., LEIGHTON P., KINCAID S.P.- Familial visual defects associated with polycystic kidney and medullary sponge kidney.- Brit. Med. J. 1 : 1060, 1963.

29- FANCONI G., HANHARD E., VON ALBERTINI A., UHLIN-

GER E., DOLIVO G. and PRADER A.- Die familiäre juvenile nephronophtise (die idiopatische parenchymatose Schrumpfniere).- Helvet. paediat. Acta 6 : 1, 1951.

30- FANCONI G., ILLIG R.- Die familiäre Vorkommen der Lipoïdnephrose und der Nephronophtise.- Med. Prob. Paed. 6, 298, 1960, Karger Basel, New-York, 1 vol.-

31- FARIAUX J.P., MAILLARD E., TAHON A., DU BOIS R., DUPONT A., FONTAINE G.- Etude d'une nouvelle observation d'hyperparathyroïdie primitive par hyperplasie chez un enfant d'un mois.- Ann. Péd. 11 : 716, 1968.

32- FETTERMAN G.H., FABRIZIO N.S. and STUDNICKI F.M.- In proceeding of the third international Congress of Nephrology, vol. 2, p. 235, ed. by G.E. Schreiner, Basel, Karger (1967).

32- FONTAINE G.- La tyrosinose.- Actualités métaboliques en Pédiatrie.- Doin, éd., Paris, 1968, p. 377-415.

33- FOVET-POING O.- L'oxalose.- Actualités métaboliques en pédiatrie.- Doin, éd., Paris, 1968, p. 417-437.

34- FREYCON - La néphronophtise familiale juvénile.- Pédiatrie 1 : 95, 1961.

35- FUJIMOTO T.- Pathogenesis of chronic interstitial nephritis in the childhood with comment on the concept of "familial juvenile nephronophtisis" (Fanconi). Report of an autopsy case.- Sapporo Med. J. 30 : 213, 1966 (Japon).

36- GOEBEL H.H. und BAETHKE R.- Familiäre juvenile Nephropathie mit Zystem.- Deutsche Med. Wschr. 94 : 176, 1969.

37- GOLDMAN S.H., WALKER S.R., MERIGAN T., GARDNER

K.D. and BULL J.M.C.- Hereditary occurence of cystic disease of the renal medulla.- New-England J. Med. 274 : 984, 1966.

38- GRÜTTNER R. und LENZ W.- Zur kenntnis und zur differential diagnose der familiaren nephronophtise in kindesalter.- Arch. Kinderheilk 155 : 271, 1957.

39- GRÜTTNER R., LENZ W., SEIFFERT L.- Ein weiteren Beitrag zur Nephronophtise des Kindesalters.- Arch. Kinderheilk 164 : 12, 1961.

40- GUEDON J.- Néphrites interstitielles.- Concours Med. 91 : 6331, 1969.

41- HABIB R., COURTECUISSE V., EHRENSPERGER J., ROYER P.- Hypoplasie segmentaire du rein avec hypertension artérielle chez l'endant.- Ann. Péd. 41 : 954, 1965.

42- HABIB R., COURTECUISSE V., LECLERC F., MATHIEU H., ROYER P.- Etude anatomo-pathologique de 35 observations de syndrome hémolytique et urémique de l'enfant.- Arch. Fr. Péd. 4 : 391, 1969.

43- HACKZELL G.- A case of familial juvenile nephronophtisis.- Acta Paediat. (Stockh.) 41 : 607,1952.

44- HACKZELL G. and LUNDMARK C.- Familial juvenile nephronophtisis.- Acta Paediat. 47 : 428, 1958.

45- HERDMAN R.C., MICHAEL A.F., GOOD R.A. and VERNIER R.L.- Medullary cystic disease. Studies of affected family in Transactions Midwest Society of Pediatrics Research, Winnipeg 1964, pp. 4-5.

46- HERDMAN R.C., GOOD R.A., VERNIER R.L.- Medullary cystic disease in two siblings.- Am. J. Med. 43 : 335, 1967.

47- HODSON C.J., DREWE J.A., KARN M.N., KING A.- Renal size in normal children.- Arch. Dis.

Child. 37 : 616, 1962.

48- HOGNESS J.R. and BURNELL J.M.- Medullary cysts of kidneys.- Arch. Int. Med. 93 : 355, 1954.

49- HOOFT C., ROELS H. and HERPOL J.- A case of Fanconi's familial juvenile nephronophtisis.- Helv. Paediat. Acta 14 : 217, 1959.

50- IVEMARK B.I., LJUNGQUIST A. and BERRY A.- Juvenile nephronophtisis. Part. II. A histologic and micro-angiographic study.- Acta Paediat. 49: 480, 1960.

51- JEAN R.- Insuffisance rénale des pyélonéphrites.- Méd. Inf. 4 : 351, 1969.

52- JELKE H.- Hypophosphatasia.- Acta Paed. 49 : 297, 1960.

53- KERLAN M. and RUSSEL O.Q.- Cystic disease of the renal medulla.- J. Tennessee M.A. 56 : 330, 1963.

54- KLINE S.W., Mc NAMARA J.J., LUSE S., FARMER S., SILBERT C. and BRICKER N.S.- Experimental polycystic renal disease in rats : electron microscopy, function and susceptibility to pyelonephritis.- J. Lab. Clin. Med. 60 : 64, 1962.

55- KNEPSHIELD J.H., CARTENS H.D., GENTILE D.E.- Recovery from renal failure due to acute diffuse interstitial nephritis.- Pediatrics 43 : 533, 1969.

56- KNOWLES H.C., LEVITIN H., BRIDGES A.- Salt-losing nephritis with fixed urinary composition.- Am. J. Med. 22 : 158, 1957.

57- LAGRUE G., CANLORBE P., BUSUTTIL R.- Néphropathies apparemment primitives révélatrices d'une dyspurinie latente chez deux adolescents.- Ann. Péd. 10 : 567, 1969.

58- LAPLANE R., ETIENNE M.- L'infection urinaire néonatale. A propos de 34 observations personnelles.- Arch. Fr. Péd. 9 : 1059, 1968.

59- LEVIN N.W., ROSENBERG B., ZWI S. and REID F.P.- Medullary cystic disease of kidney, with some observations on amonium excretion.- Am. J. Med. 30 : 807, 1961.

60- LIEVRE J.A.- Diagnostic et traitement de l'hyperparathyroïdie.- Rev. Prat. (Paris), 16 : 211, 1966.

61- LJUNGQUIST A., VICTORIN L. and WINDBERG J.- Atypical nephronophtisis. A clinico-pathologic study of juvenile patients without hypotonic polyuria.- Acta paed. Scand. 56 : 164, 1967.

62- LØKEN A.C., HANSSEN O., HALVORSEN S., JØLSTER N.J.- Hereditary renal dysplasia and blindness.- Acta Paed. 50 : 177, 1961.

63- MANGOS J.A., OPITZ J.M., LOBECK C.C. and COOKSON D.V.- Familial juvenile nephronophtisis an unrecognised renal disease in the United States. - Pediatrics 34 : 337, 1964.

64- MATHÉ - Le petit rein. Hypoplasie congénitale et pyélonéphrite atrophique.- 49e Congrès d'Urologie.

65- MATHIEU H., LECLERC F., HABIB R., ROYER P.- Etude clinique et biologique de 37 observations de syndrome hémolytique et urémique. I.- Arch. Fr. Péd. 4 : 369, 1969.

66- MEIER D.A. and HESS J.W.- Familial nephropathy with retinis pigmentosa. New oculo renal syndrom in adults.- Am. J. Med. 39 : 58, 1965.

67- MONGEAU J.G. and WORTHEN H.G.- Nephronophtisis and medullary cystic disease.- Am. J. Med. 43 : 345, 1967.

68- MOREAU P., SALLE B., PELLET H. et FRANÇOIS R.- Un cas de néphronophtise de Fanconi.- Pédiatrie 21 : 611, 1966.

69- MURPHY R.V., COFFMAN E.W., PRINGLE B.H., ISERI L.T.- Studies of sodium and potassium metabolism in salt losing nephritis.- Arch. Int. Med. 90 : 750, 1952.

70- NEIMANN N., PIERSON M., MARCHAL J.G., BENE R.- Identification des dépôts cristallins dans les tissus. Intérêt de la polarographie dans l'étude de certaines diathèses comme l'oxalose et la cystinose.- Pédiatrie 13 : 375, 1958.

71- NEIMAN N., MANCIAUX M., RACHMUT H.- Dépistage et diagnostic précoce des uropathies obstructives. - Rapport au XXe Congrès des Pédiatres de Langue française Nancy, vol. I des Rapports, pp. 5-31, Sept. 1965.

72- NORDIO S., BERTOLOTTI, BLANCHEDI S.- Studio clinico-metabolico della cosiddetta nefroncftisi giovanile familiare.- Minerva Ped. 16 : 747, 1964.

73- PEDREIRA F.A., MARMER E.L. and BERGSTROM W.H.- Familial juvenile nephronophtisis and medullary cystic disease.- J. of Ped. 73 : 77, 1968.

74- PELLERIN M.A.- Etude anatomo-clinique de 7 observations de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques primitives idiopathiques de l'enfant. - Thèse Paris 1964, N°. 135, Ed. AGEMP, 55 p.-

75- PERKOFF G.T.- Hereditary renal diseases.- New-Engl. J. Med. 79 : 277, 1967.

76- POLONOVSKI C., LAPLANE R., GRAVELEAU D., BAHEUX G. et SICRE M.C.- Encéphalopathie et néphropathie métaboliques par hyperuricémie congénitale. - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 117 : 799, 1966.

77- RASZEK J., WYSZYNSKA T.- Przypadek rodzinnej nefronoftizy.- Paediat. Polska 32 : 1399, 1957.

79- RATHBUN J.C.- Hypophosphatasia a new developmental anomaly.- Am. J. Dis. Child. 75 : 822, 1948.

80- REYNOLDS E.S., TANNEN R.L., TYLER H.R.- The renal lesion in Wilson's disease.- Am. J. Med. 40 : 518, 1966.

81- ROGET J., BEAUDOING A., BERNARD, JOBERT - Un cas d'hyperparathyroïdie primitive chez un enfant de 30 mois.- Pédiatrie (Lyon) 14 : 21, 1959.

82- ROYER P., FREDERICH A.- Le rein de l'hypervitaminose D et des hypercalcémies idiopathiques chez l'enfant.- Actualités Néphrol. Hôp. Necker I : 55, 1960.

83- ROYER P., HABIN R., MATHIEU H. et COURTECUISSE V.- Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques de l'enfant.- Ann. Péd. (Suppl. Sem. Hôp. Paris) 54 : 620, 1963.

84- ROYER P., HABIN R.- La néphronophtise héréditaire de l'enfant.- Actualités Néphrol. Hôp. Necker, Paris, 1953, p. 47-61 - Ed. Flammarion.

85- ROYER P., HABIN R., MATHIEU H.- Problèmes actuels de néphrologie infantile.- Ed. Flammarion, 1963, p. 250, 278.

86- ROYER P., HABIB R., COURTECUISSE V., LECLERC F.- L'hypoplasie rénale bilatérale avec oligonéphronie (Etude de 21 observations).- Arch. Fr. Péd. 3 : 249, 1967.

87- RUBENSTEIN M., MEYER R., BERNSTEIN J.- Congenital abnormalities of the urinary system. A post mortem survey of developmental anomalies and acquired congenital lesions in a children hospital.- J. Pédiat. 58 : 356, 1961.

88- SACERDOTI-FAVINI F.- La nefronoftisi giovanile idiopatica (contributo anatomo-clinico).- Acta paediat. lat. 12 : 109, 1959.

89- SARLES H.E., RODIN A.E., PODUSKA P.R., SMITH G. H., FISH J.C., REMMERS A.R.- Hereditary nephritis, retinis pigmentosa and chromosomal abnormalities.- Am. J. Med. 45 : 312, 1968.

90- SCHREINER G.E.- Toxic nephropathy. In structural basis of renal disease.- Lovell Becker ed.,1968, p. 703-756.

91- SCHWARTZ W.B. and RELMAN A.S.- Effects of electrolyte disorders on renal structure and functions. Calcium nephropathy.- New-Engl. J. Med. 276 : 454, 1967.

92- SEIFFERT L., GRÜTTNER R., LENZ W.- Über die Sogenannte familiäre Nephronophtise.- Frankfurt Z. Path. 70 : 536, 1960.

93- SENIOR B., FRIEDMAN A.I., BRAUDO J.L.- Juvenile familial nephropathy with tapeto retinal degeneration.- Am. J. Ophtal. 52 : 625, 1961.

94- SIMENHOFF M.L., WARREN R.G., DAMMIN G.J.- Acute diffuse interstitial nephritis. Review of the literature and case report.- Am. J. Med. 44 : 618, 1968.

95- SMITH C.H. and GRAHAM J.B.- Congenital medullary cysts of kidneys with severe refractory anemia.- Am. J. Dis. Child. 69 : 365, 1945.

96- STALDER G.- Familiäre juvenile nephronophtise. In Opitz H.F. Schmid : Handbuch der Kinderheilkunde B.d. 7 (Berlin, Heidelberg, New-York, 1966).

97- STAMMEN J.F.H.- Über Markzystennieren, Giessen. Germany : O. Kindt, 1913.

98- STEELER R., LEADBETTER G., CRAWFORD J.- Prognosis of childhood urinary tract infections. The current status of patients hospitalized between 1940 and 1950.- New-Engl. J. Med. 269 : 883, 1963.

99- STRAUSS M.B.- Clinical and pathological aspects of cystic disease of the renal medulla and analysis of eighteen cases.- Annals of Int. Med. 57 : 373, 1962.

100- STRAUSS M.B. and WELT L.G.- Medullary cystic disease. In Diseases of the kidney : 43 contributors.- Boston, 1963, Little, Brown and Company, p. 938-946.

101- STRAUSS M.B., SHELTON C.S.- Medullary cystic disease and familiale juvenile nephronophtisis, clinical and pathological identity.- New-Engl. J. of Med. 16 : 863, 1967.

102- VON SYDOW G. and RANSTRÖM S.- Familial juvenile nephronophtisis.- Acta paed. 51 : 561, 1962.

103- THORN G.W., KOEPF G.F., CLINTON M.- Renal failure simulating adrenocortical insufficiency.- New-Engl. J. Med. 231 : 76, 1944.

104- THORN G.W., GOLDFIEN A., SUITER T.B., DAMMIN G.- Hormonal studies in salt-losing nephritis.- Med. clin. N.Amer. 44 : 1139, 1960.

105- VERGER P., KERMAREC J. et GUILLARD J.M.- Hypertension artérielle apparemment primitive de l'enfant et néphrite interstitielle révélée par la biopsie rénale.- Arch. Fr. Péd. 21 : 1131, 1964.

106- VOTH H.W.- Microcystic (Thyroïd-like) kidney.- Arch. path. 47 : 293, 1949.

107- WHALEN R.E., Mc. LINTOSH H.D.- Spectrum of hereditary renal diseases.- Am. J. Med. 33 :

282, 1962.

108- WINBERG J.- Congenital cysts.- Am. J. Dis. child. 108 : 566, 1964.

109- ZOLLINGER H.U.- Interstitial nephritis.- Bibl. paed. (Supp. Ann. paed.) 74 : 263, 1960.